

**ALINE COELHO MACEDO**

**DISTRIBUIÇÃO DE RECEPTORES IONOTRÓPICOS DE GLUTAMATO E  
SUA CO-LOCALIZAÇÃO COM A FOSFOPROTEÍNA NEURAL DARPP-32  
EM NEURÔNIOS ESPINHOSOS DE TAMANHO MÉDIO E  
INTERNEURÔNIOS NO NÚCLEO ACUMBENS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Martin Andreas Metzger

São Paulo

2009

## RESUMO

MACEDO, A. C. **Distribuição de receptores ionotrópicos de glutamato e sua co-localização com a fosfoproteína neural DARPP-32 em neurônios espinhosos de tamanho médio e interneurônios no núcleo acumbens.** 2009. 128 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

O núcleo acumbens (Acb) é uma estrutura “chave” no circuito de recompensa e está criticamente envolvido em diferentes aspectos do comportamento adaptativo e emocional. A maioria dos neurônios do Acb são neurônios espinhosos de tamanho médio (MSNs) que recebem aferências dopaminérgicas e glutamatérgicas convergentes e são modulados por distintos tipos de interneurônios. Existem vários trabalhos eletrofisiológicos e moleculares na literatura que indicam ricas interações entre o sistema dopaminérgico e glutamatérgico no Acb. Em contraste, só há escassa informação a respeito da base anatômica dessas interações. Assim investigamos nesse estudo, através de técnicas de marcação simples de imunoperoxidase primeiramente a distribuição das mais comuns subunidades dos receptores de Glu do tipo AMPA (GluR1, GluR2, GluR2/3, GluR4) e NMDA (NMDAR1) e através de métodos de dupla-marcação de imunofluorescência a co-localização dessas subunidades com a fosfoproteína DARPP-32 e marcadores de interneurônios. Nossos resultados mostram uma distribuição diferencial de alguns dos marcadores investigados nos diferentes subterritórios do Acb e caracterizam a concha do Acb como uma região altamente heterogênea. Entre as subunidades dos receptores de Glu do tipo AMPA, as subunidades GluR2/3 são as mais amplamente distribuídas no Acb, enquanto GluR1 e GluR4 mostram uma distribuição esparsa. Os principais resultados dos nossos estudos de co-localização são: (1.) todos os MSNs DARPP-32+ expressam GluR2/3, mas não GluR1 e GluR4, (2.) as subunidades GluR2/3 co-localizam com NMDAR1 mas não são expressas em interneurônios colinérgicos e interneurônios que contém parvalbumina (Parv), (3) todos os neurônios Parv+ contém GluR1 e GluR4. Nossos resultados indicam que MSNs e interneurônios do Acb diferem quanto à combinação das subunidades do tipo AMPA expressas e que a expressão dessas subunidades no Acb segue um padrão muito semelhante àquele encontrado no CPu. Enquanto GluR2 e GluR2/3 são amplamente expressas em MSNs e em parte dos interneurônios do Acb, GluR1 e GluR4 parecem ser preferencialmente expressas em interneurônios.

**Palavras-chave:** Neurotransmissores. Glutamato. Núcleo acumbens. Dopamina. DARPP-32. AMPA. NMDA.

## ABSTRACT

MACEDO, A.C. **Distribution of ionotropic glutamate receptors and their co-localization with the neural phosphoprotein DARPP-32 in medium sized spiny neurons and interneurons in the nucleus accumbens.** 128 p. Master thesis (Physiology). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

The nucleus accumbens is a key structure of the reward system and crucially involved in different aspects of adaptive and emotional behaviors. The great majority of neurons in the Acb is composed of medium spiny projection neurons (MSNs) that receive converging dopaminergic and glutamatergic inputs and are modulated by different types of interneurons. There are several electrophysiological and molecular studies in the literature that indicate rich interactions between the dopaminergic and glutamatergic system in the Acb. In contrast, there is little information about the anatomical base of these interactions. For this purpose we investigated in the present study using immunoperoxidase techniques first the distribution of the most common AMPA (GluR1, GluR2, GluR2/3, GluR4) and NMDA (NMDAR1) type Glu receptor subunits and second by double-immunofluorescence techniques the co-localization of these subunits with the phosphoprotein DARPP-32 as well as markers of interneurons. Our results show a differential distribution of some of the markers investigated in the different subterritories of the Acb and characterize the shell region of the Acb as a highly heterogeneous structure. Among the AMPA type subunits GluR2/3 are the most widely distributed in the Acb, whereas GluR1 and GluR4 showed a more restricted distribution. The main results of our co-localization studies are: (1.) all DARPP-32+ MSNs express GluR2/3 but not GluR1 and GluR4; (2.) the subunits GluR2/3 are co-localized with NMDAR1 but are not expressed in cholinergic interneurons and in interneurons containing parvalbumin (Parv), (3) all neurons Parv + contains GluR1 and GluR4. Our results suggest that MSNs and interneurons of the Acb differ with regard to the combinations of AMPA type subunits expressed and that the expression of these subunits in the Acb follows a pattern that is highly similar to that found in the CPu. Whereas GluR2 and GluR2/3 are strongly expressed in MSNs and in a part of accumbal interneurons, GluR1 and GluR4 appear to be preferentially expressed in interneurons.

**Palavras-chave:** Neurotransmitters. Glutamate. Núcleo accumbens. Dopamine. DARPP-32. AMPA. NMDA.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Núcleo acumbens

O núcleo acumbens (Acb) é uma região cerebral situada no estriado ventral, contextualizada como uma interface entre a motivação e a ação (MOGENSON *et al.*, 1980). O Acb é criticamente envolvido em comportamentos direcionados a objetivos específicos como a busca de reforços naturais (alimentos) e artificiais (drogas de abuso; ver revisões de KELLEY e BERRIDGE, 2002, KELLEY, 2004a). Todavia, os exatos mecanismos pelos quais o Acb executa estas funções ainda não estão totalmente esclarecidos (GOTO e GRACE, 2008) e estudos recentes indicam que o Acb, ou distintos subterritórios dele, também está envolvido em diversos outros aspectos do comportamento e formas de aprendizagem (LANSINK *et al.*, 2008; ISHIKAWA *et al.*, 2008; SALAMONE *et al.*, 2005, MEREDITH *et al.*, 2008) assim como em distúrbios psiquiátricos como a esquizofrenia (GRACE, 2000; GOTO e GRACE, 2008).

Através de resultados de estudos hodológicos mostrando que o Acb possui um padrão de conexões muito semelhante ao do núcleo caudado-putamen (CPu), Heimer e Wilson (1975) foram os primeiros a postular que o Acb é uma parte integral do estriado. Alguns anos depois, Mogenson *et al.* (1980) propôs que esta estrutura do estriado ventral era um elemento chave na integração do processamento afetivo e cognitivo com ações motoras voluntárias. Para chegar nessas conclusões esses autores enfatizaram a conectividade peculiar do Acb. O Acb recebe aferências convergentes glutamatérgicas de regiões límbicas envolvidas com aprendizagem emocional, memória e cognição, como a amígdala e o hipocampo, assim como outras entradas glutamatérgicas do tálamo e do córtex pré-frontal (PFC) e projeta-se para os núcleos de saída dos núcleos da base que são envolvidos com o controle motor somático (MOGENSON *et al.*, 1980; GROENEWEGEN *et al.*, 1999; SESACK e GRACE, 2009). Além dessas projeções glutamatérgicas, sabe-se que o Acb é também densamente inervado por aferências dopaminérgicas oriundas principalmente da área tegmental ventral (VTA) (NAUTA *et al.*, 1978; GERFEN *et al.*, 1987). De forma interessante, resultados de estudos de microscopia eletrônica e estudos eletrofisiológicos claramente demonstraram que as aferências glutamatérgicas e dopaminérgicas convergem sobre os mesmos espinhos dendríticos nos neurônios alvos no CPu (FREUND *et al.*, 1984) e Acb

(TOTTERDELL e SMITH, 1989; SMITH e BOLAM, 1990; SESACK e PICKEL, 1990; 1992; NICOLA *et al.*, 2000). Essa configuração típica das aferências dopaminérgicas e glutamatérgicas forma a base anatômica das ricas interações dopamina (DA) – glutamato (Glu), implicadas no funcionamento normal dessas estruturas (CEPEDA e LEVINE, 1998; WEST *et al.*, 2003) nas ações de drogas de abuso, assim como em distintas formas de aprendizagem (KELLEY, 2004a).

### **1.1.2 Papel do núcleo acumbens nas ações de drogas de abuso**

Atualmente o Acb é uma das estruturas mais estudadas no cérebro devido ao seu envolvimento nas ações de drogas de abuso. Há três décadas foi demonstrado que ratos se auto-estimularam e também auto-administraram drogas no Acb (FIBIGER, 1978) e que lesões do Acb interrompem esses comportamentos (ROBERTS *et al.*, 1977). Esses resultados, em conjunto com resultados obtidos através da técnica de microdiálise “in vivo” mostrando que todos os tipos de drogas de abuso levam a liberação de dopamina (DA) no Acb (DI CHIARA e IMPERATO, 1988), fizeram com que o Acb fosse considerado por muito tempo como a “estrutura chave” no circuito de recompensa. Esses achados formaram a base de hipóteses dopaminérgicas de recompensa e dependência de drogas de abuso (WISE e ROMPRE, 1989; KUHAR *et al.*, 1991) postulando que o reforço e a motivação de comportamentos de auto-administração de drogas foram principalmente relacionados com as projeções dopaminérgicas da VTA para o Acb.

Porém, a persistência de algumas características comportamentais da dependência como a sensibilização e a propensão à reincidência alguns anos após o desaparecimento dos efeitos agudos de drogas de abuso, não podem ser explicadas somente por mecanismos dopaminérgicos no Acb. Estudos recentes claramente indicaram que esses fenômenos provavelmente envolvem também alterações neuroplásticas de longo prazo, mediadas principalmente por mecanismos glutamatérgicos em um espectro mais amplo de estruturas cerebrais interconectadas, incluindo o Acb, a VTA, o PFC, a amígdala e o hipocampo (BELL *et al.*, 2000; VOLKOW *et al.*, 2003; KALIVAS, 2004). Esses novos achados estimularam o surgimento de novas teorias sistêmico-integrativas sobre o fenômeno de dependência que postulam circuitos e mecanismos comuns ou semelhantes em

mecanismos de memória e dependência de drogas (EVERITT e WOLFF, 2002; KELLEY, 2004 a, b; HYMAN *et al.*, 2006; KALIVAS e O'BRIEN, 2008).

Os neurônios dopaminérgicos na VTA (grupo A10) dão origem ao sistema mesocorticolímbico da DA (ver BJÖERKLUND e DUNETT, 2007) que em ratos inerva principalmente o Acb, a amígdala e o PFC. Mesmo tendo amplo consenso que as projeções da VTA para o Acb são um substrato crítico em comportamentos direcionados a um objetivo (GOTO e GRACE, 2005a; GRACE *et al.*, 2007) assim como no processamento de recompensas (DI CHIARA e IMPERATO, 1988), existem várias teorias (não necessariamente divergentes) sobre o exato tipo de informação que é sinalizada pela liberação de DA no Acb (BERRIDGE e ROBINSON, 1998; SPANAGEL e WEISS, 1999; KELLEY *et al.*, 2002; UNGLESS, 2004; IKEMOTO, 2007; SCHULTZ, 2007). Primariamente foi proposto que DA no Acb medeia diretamente o prazer (hedonia) causado por reforços naturais e drogas de abuso (WISE e BOZARTH, 1985). Essa teoria mesmo sendo amplamente citada, perdeu muita força desde que foi demonstrado que animais com lesões específicas de vias dopaminérgicas continuam a mostrar preferências hedônicas (BERRIDGE e ROBINSON, 1998). Através de elegantes estudos eletrofisiológicos em primatas, Schultz e colaboradores (1998), propuseram que neurônios dopaminérgicos na VTA exercem um papel chave em processos de aprendizagem relacionados a recompensas e que a função primária desses neurônios seria direcionar a atenção a estímulos que sinalizem uma recompensa. Eles mostraram que os neurônios dopaminérgicos na VTA respondem particularmente a estímulos chamativos que sinalizam recompensas inesperadas (SCHULTZ, 1998, 2002, 2007). Robinson e Berridge (1993, 2008) postularam que a neurotransmissão dopaminérgica no Acb medeia a assinatura de um significado (saliência) para recompensas, e também para pistas que antecipam recompensas, que faz com que essas pistas possam provocar um intenso estado de desejo ("wanting"). Finalmente, muitas teorias recentes postulam que a repetitiva liberação de DA no Acb conseqüente ao uso de drogas de abuso, causa a "sensitização" ou alteração de mecanismos celulares de aprendizagem, resultando em associações estímulo-resposta aberrantes que constituem a base da dependência (DI CHIARA, 1998, 1999; KELLEY 1999a; BERKE e HYMAN, 2000).

Implícitos nessas teorias de dependência baseadas em aprendizagem estão os mecanismos glutamatérgicos e processos de neuroplasticidade como a potenciação (LTP) e depressão (LTD) de longo prazo (MALENKA e NICOLL, 1999; MALENKA e BEAR, 2004). Nesse sentido, estudos comportamentais recentes, revelaram que alterações adaptativas de longo prazo nas projeções glutamatérgicas do PFC para o Acb podem estar criticamente envolvidas em mecanismos de dependência (MCFARLAND *et al.*, 2003; KALIVAS *et al.*, 2005). Entretanto, foram também descritos vários exemplos de plasticidade sináptica na VTA (UNGLESS *et al.*, 2001, DONG *et al.*, 2004) e no Acb (THOMAS *et al.*, 2001; GOTO e GRACE, 2005b) induzidos ou modulados por drogas de abuso e envolvendo mecanismos de LTP e LTD (WOLF, 1998; WOLF *et al.*, 2004; HYMAN *et al.*, 2006, KAUER e MALENKA, 2007). Muitos desses estudos claramente enfatizam interações DA – Glu e demonstram o envolvimento de distintas subunidades de receptores de Glu do tipo AMPA e NMDA assim como de receptores de DA do tipo D1 e D2 nesses processos de plasticidade induzidos por drogas de abuso no Acb. A ativação coincidente de receptores de NMDA e D1 também tem sido considerada crítica para formas de aprendizagem com envolvimento do Acb como o aprendizado associativo pavloviano e aprendizado instrumental apetitivo (SMITH-ROE e KELLEY, 2000; KELLEY *et al.*, 2003; KELLEY, 2004b).

Devido aos fatos citados acima, o objetivo principal do presente trabalho foi investigar as bases anatômicas de interações DA–Glu no Acb. Em particular, mapeamos a distribuição das mais importantes subunidades de receptores de Glu do tipo AMPA e NMDA nos diferentes subterritórios do Acb assim como investigamos a sua expressão em neurônios de projeção dopaminoceptivos e em interneurônios GABAérgicos e colinérgicos.

## **1.2 Anatomia**

Historicamente o Acb é considerado como uma extensão ventral do estriado dorsal (= núcleo caudado-putamen; CPu). Adicionalmente, estudos recentes sugerem que o Acb é um conjunto de subdomínios distintos, delimitados através da organização das projeções aferentes e eferentes, assim como pela distribuição de distintas substâncias neuroativas (GROENEWEGEN e RUSSCHEN, 1984; HEIMER

*et al.*, 1991; ZAHM e BROG, 1992; BROG *et al.*, 1993; GROENEWEGEN *et al.*, 1999; SESACK e GRACE, 2009).

O termo estriado ventral denota uma área que recebe proeminentes entradas glutamatérgicas de estruturas que fazem parte do cerne límbico (HEIMER e VAN HOESEN, 2006) como o hipocampo, córtex entorrinal e o complexo amigdalóide basal, assim como aferências dopaminérgicas do mesencéfalo ventral. As aferências das estruturas límbicas acima mencionadas são predominantemente direcionadas às partes ventral e medial do estriado, embora algumas delas possam alcançar em um menor grau as partes mais dorsais do estriado. As eferências do estriado ventral alcançam o pálido ventral (VP), a VTA, a substância negra compacta (SNc) e reticulada (SNr), o hipotálamo e áreas mesencefálicas mais caudais como a área retrorubral e o tegmento mesencefálico caudal (HEIMER *et al.*, 1995; GROENEWEGEN *et al.*, 1996).

Em roedores, o Acb é o componente mais estudado do estriado ventral, sendo uma estrutura compacta e oval, localizada ventralmente e rostralmente no estriado. O Acb continua caudalmente, ventral ao CPu, até o nível onde a comissura anterior (aca) cruza a linha média. (MEREDITH *et al.*, 1996). A composição celular do Acb parece semelhante a do CPu e a da camada II do tubérculo olfatório (Tu), tornando-se difícil estabelecer divisas claras entre o CPu e o Acb (VOORN *et al.*, 2004). A divisa medial do Acb é delimitada por ilhotas de células incluindo a ínsula magna de Calleja, e a divisa ventral pelas pontes celulares estriatais que o conectam ventralmente com o Tu. Lateralmente, existe uma nítida fronteira com o núcleo endopiriforme (ZAHM e BROG, 1992).

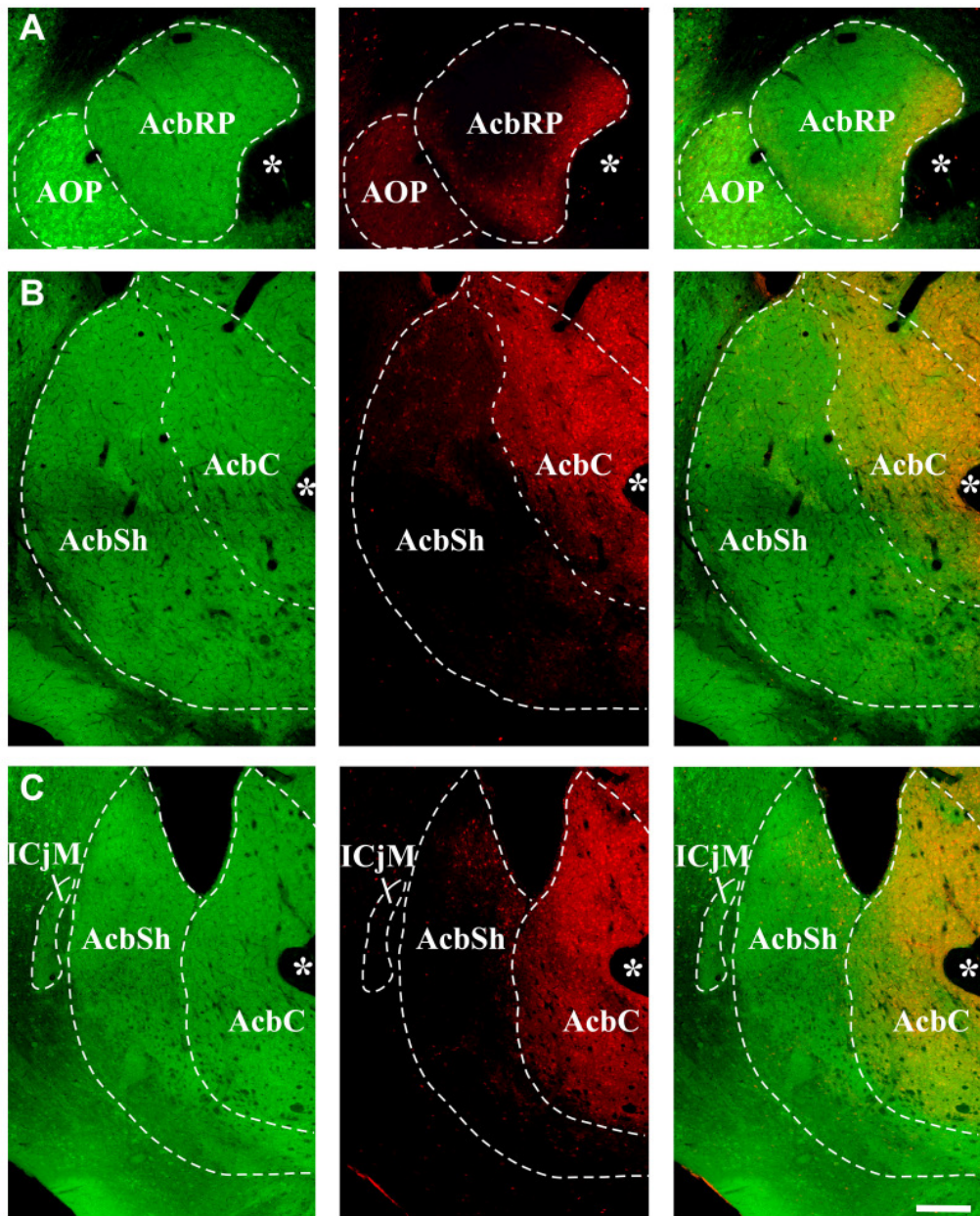
Zaborsky *et al.* (1985) originalmente descreveram em ratos, baseado na distribuição do neuropeptídeo colecistocinina (CCK), que o Acb compreende dois subterritórios principais denominados cerne (AcbC) e concha (AcbSh). Eles observaram que a imunomarcção para CCK foi principalmente restrita às regiões mediais e caudais do Acb (o AcbSh) enquanto as regiões laterais e rostrais (o AcbC), mostraram fraca imunomarcção. Subseqüentemente, os mesmos subterritórios foram descritos através da distribuição de outras substâncias neuroativas como a substância P (VOORN *et al.*, 1989). Atualmente, a proteína ligante de cálcio calbindina-D<sub>28k</sub> (Calb) é considerada como o marcador mais



confiável das divisões entre o AcbC e o AcbSh no estriado ventral de ratos (Fig. 1) e outras espécies (ZAHM e BROG; 1992; ZAHM e HEIMER, 1993; MEREDITH *et al.*, 1996). Além disso, a Calb é um dos marcadores que delimita as divisas entre os territórios denominados estriossomo (patch) e matriz (matrix) existentes no CPu e estriado ventral de ratos e primatas (CHANG e KUO, 1991; GERFEN, 1992). Enquanto, o AcbC é caracterizado por uma forte imunomarcagem para Calb, o AcbSh apresenta uma imunomarcagem menos intensa e mais heterogênea. Na parte mais rostral do Acb, nessa dissertação denominada pólo rostral (AcbRP), a distinção entre AcbC e AcbSh parece mais complexa (HEIMER *et al.*, 1991). Enquanto alguns autores consideram o AcbRP como parte integral do AcbSh, devido à sua fraca imunoreatividade para Calb (JONGEN-RÊLO *et al.*, 1994), outros autores consideram-no como uma terceira região do Acb, que possui projeções eferentes reminiscentes tanto do AcbSh quanto do AcbC (ZAHM and HEIMER, 1993).

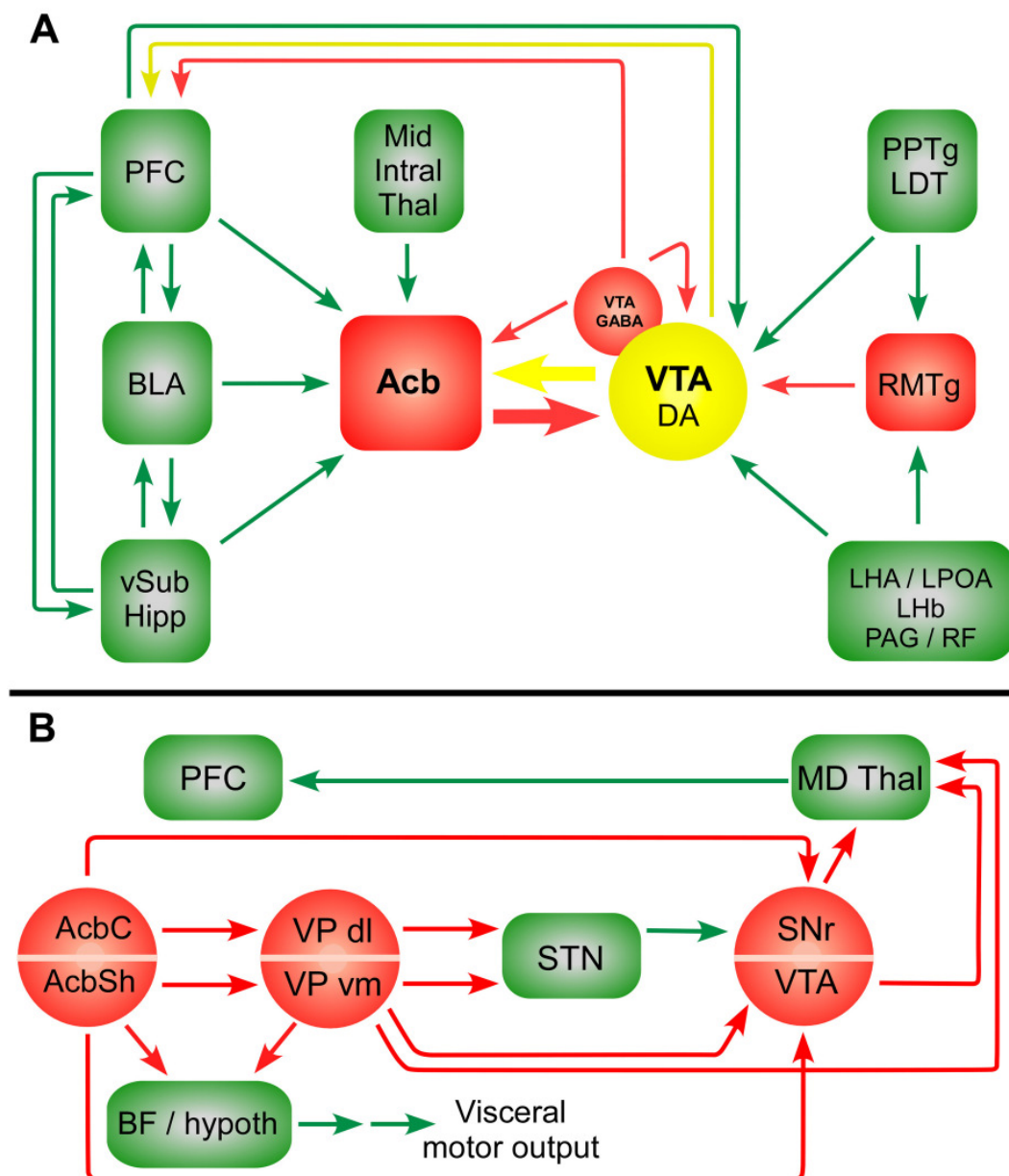
O Acb não apresenta os numerosos feixes calibrosos de fibras mielinizadas característicos do CPu. Conseqüentemente, o AcbC tende a ter uma aparência relativamente uniforme. O AcbSh, por sua vez, possui uma organização aparentemente mais heterogênea. Nesta região áreas fracamente imunorreativas para distintas substâncias neuroativas coincidem com regiões de alta densidade celular, denominadas "cell clusters" (ZAHM e BROG, 1992). Em adição, os resultados de uma série de estudos indicam que a concha pode ser subdividida em distintos compartimentos (HEIMER *et al.*, 1997; ZAHM, 1999; GROENEWEGEN *et al.*, 1999; MEREDITH *et al.*, 2008). Além disso, estudos neuroanatômicos (VOORN e DOCTER, 1992; ZAHM e HEIMER, 1993; VOORN *et al.*, 1994) e funcionais (HEIDBREder e FELDON, 1998) mostraram nítidas diferenças entre as partes rostrais e caudais do Acb.

Em geral, tanto o AcbC quanto o AcbSh, recebem aferências glutamatérgicas da região hipocampal, do complexo amigdalóide basal, do córtex pré-frontal (PFC), de núcleos da linha média e núcleos intralaminares do tálamo, além de aferências GABAérgicas do pálido ventral (VP), aferências dopaminérgicas e GABAérgicas da VTA (grupo A10) e do campo retrorrubral (grupo A8), serotoninérgicas dos núcleos da rafe, e noradrenérgicas do grupo A2 no núcleo do trato solitário (GROENEWEGEN



**Figura 1** - Dupla marcação de imunofluorescência para calbindina (Calb, fluorescência vermelha) e GluR2/3 (fluorescência verde) em um nível rostral (**A**), medial (**B**) e caudal (**C**), ao longo do eixo rostro-caudal do núcleo acumbens (Acb), representando os diferentes níveis analisados. Note que a imunomarcagem para Calb é muito mais intensa no cerne (AcbC) que na concha (AcbSh) e assim delinea esses dois subterritórios do Acb. Consultar a lista de abreviaturas para abreviações. Barra de escala = 200  $\mu$ m.

*et al.*, 1987; BERENDSE *et al.*, 1992a, b; BROG *et al.*, 1993; HEIMER *et al.*, 1995; WRIGHT *et al.*, 1996; SESACK e GRACE, 2009; Ver Fig. 2A para as principais aferências do Acb).



**Figura 2** - Representação esquemática das principais aferências (A) e eferências do Acb (B). (A) Principais aferências conectando áreas do cérebro envolvidas em comportamentos direcionados a objetivos específicos com o Acb e a VTA. (B) Esquema hipotético mostrando as vias diretas e indiretas pelas quais o AcbC e AcbSh podem excitar ou inibir respectivamente vias motoras adaptativas para maximizar a aquisição de recompensas. O vermelho indica estruturas e vias inibitórias enquanto o verde indica estruturas e vias excitatórias. O amarelo indica vias dopaminérgicas da VTA. Os esquemas foram adaptados de Sesack e Grace (2009). Consultar a lista de abreviaturas para abreviações.

Porém, muitas vezes as projeções dessas estruturas para o Acb são distribuídas de forma heterogênea e são direcionadas preferencialmente para o AcbC ou o AcbSh, assim como de forma expressiva para os compartimentos de estriossomos (“patch”) e matriz (“matrix”) existentes no estriado ventral (BERENDSE *et al.*, 1992; GROENEWEGEN *et al.*, 1987; WRIGHT e GROENEWEGEN 1996; WRIGHT *et al.*, 1996; ver revisões de ZAHM e BROG, 1992; GROENEWEGEN *et al.*, 1999). Assim, o AcbSh é o alvo principal de estruturas límbicas como o hipocampo (região Ca1 e subiculum; GROENEWEGEN *et al.*, 1987, BROG *et al.*, 1993), da parte caudal do núcleo parvicelular e partes caudais do núcleo acessório do complexo amigdalóide basal (WRIGHT *et al.*, 1996). Entre as diferentes subáreas do PFC, o córtex infralímbico inerva preferencialmente o AcbSh (BERENDSE *et al.*, 1992a; BROG *et al.*, 1993). Adicionalmente, o AcbSh recebe aferências dopaminérgicas preferencialmente da VTA (GERFEN *et al.*, 1987; BROG *et al.*, 1993) e aferências talâmicas do núcleo paraventricular (BERENDSE e GROENEWEGEN, 1990). Em contrapartida, o AcbC é preferencialmente innervado pela parte rostral do núcleo acessório da amígdala basal, pelos córtices insular agranular dorsal e pré-límbico do PFC, pelo núcleo intermediodorsal da linha média do tálamo e a SNc (GERFEN *et al.*, 1987; BERENDSE e GROENEWEGEN, 1990; BERENDSE *et al.*, 1992a; BROG *et al.*, 1993).

As eferências do AcbC e AcbSh são ainda mais diferentes que as aferências e muitas vezes organizadas em uma maneira altamente topográfica (ver Fig. 2B). Por exemplo, enquanto o AcbSh inerva preferencialmente a parte medial do VP e a VTA, o AcbC projeta intensamente para a parte dorsolateral do VP e para a substância negra (SN) incluindo a parte compacta (SNc) e a parte reticular (SNr; ZAHM e HEIMER, 1990; HEIMER *et al.*, 1991; BERENDSE *et al.*, 1992b; USUDA *et al.*, 1998). Talvez a distinção mais evidente entre as eferências do AcbC e AcbSh é o fato que o AcbSh, em sua parte medial e caudomedial, envia ricas projeções para o hipotálamo lateral e a área pré-óptica lateral (GROENEWEGEN e RUSSCHEN, 1984; HEIMER *et al.*, 1991; USUDA *et al.*, 1998;) e que o AcbSh caudomedial também inerva estruturas na parte sublenticular da amígdala expandida (HEIMER *et al.*, 1991).

Resumindo, salienta-se, conforme proposto em uma revisão recente por Voorn *et al.* (2004), que existe um proeminente gradiente dorsolateral para ventromedial nas projeções eferentes do Acb. Enquanto as projeções do AcbC assemelham-se as projeções do CPu, projetando para alvos estriatais clássicos como o pálido sub-comissural e a SNr, a parte caudolateral do AcbSh projeta –se para alvos atípicos do estriado como o hipotálamo lateral e a área pré-óptica lateral. Assim, as partes ventral e lateral do AcbSh, bem como o AcbRP (ZAHM e HEIMER, 1993), representam provavelmente áreas de transição cujas projeções eferentes na direção lateral se assemelham cada vez mais às projeções do AcbC (VOORN *et al.*, 2004). Um padrão semelhante dorsolateral para ventromedial tem sido descrito em ratos (BERENDSE *et al.*, 1992a) e macacos (HABER *et al.*, 2000) para as aferências que o Acb recebe de áreas corticais frontais.

As distintas conexões provavelmente refletem-se no envolvimento do AcbC e do AcbSh em diferentes aspectos funcionais e comportamentais (ver revisões de ZAHM, 1999; DI CHIARA, 2002; MEREDITH *et al.*, 2008). Assim, tem sido proposto que o AcbC é criticamente envolvido na mediação de comportamentos condicionados, ou destinados a um objetivo específico baseado na aprendizagem e também na seleção e execução de respostas motoras adequadas a contextos complexos (CARDINAL *et al.*, 2002; HERNANDEZ *et al.*, 2005) enquanto o AcbSh está mais relacionado com a modulação de comportamentos incondicionados relacionados a recompensas naturais e artificiais como a ingestão de alimentos e o uso de drogas de abuso (MALDONADO–IRIZARRY e KELLEY, 1995; IKEMOTO, 1997; KELLEY, 1999a, 2004a). Todavia, esses dois principais subterritórios do Acb não são entidades independentes, mas interconectadas através de colaterais de axônios que se estendem entre o AcbSh e o AcbC (VAN DONGEN *et al.*, 2005). Além disso, tem sido proposto que em macacos (HABER *et al.*, 2000) e em ratos (IKEMOTO, 2007), o AcbSh e o AcbC são interconectados via conexões de alças espiraladas com neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo.

### 1.3 População celular

O CPu e o Acb são constituídos em grande parte por neurônios GABAérgicos de projeção, denominados neurônios espinhosos de tamanho médio (MSNs; KEMP e POWELL, 1971; GROFOVA, 1975; SOMOGYI e SMITH, 1979). Os MSNs correspondem em torno de 90-95% da população neuronal no estriado (KEMP e POWELL, 1971; GRAVELAND e DIFIGLIA; 1985; OORSCHOT, 1996). Além disso, existem distintos subtipos de interneurônios no estriado que diferem consideravelmente quanto à sua neuroquímica, às entradas extrínsecas e função (KAWAGUCHI *et al.*, 1995; KAWAGUCHI, 1997; TEPPER e BOLAM, 2004; WILSON, 2007). Quase toda a informação a respeito da morfologia e das propriedades eletrofisiológicas dos MSNs e dos interneurônios estriatais são provenientes de estudos realizados no CPu. Existem poucos estudos em que essas características foram especificamente abordadas no Acb (MEREDITH *et al.*, 1989; 1992; MEREDITH e CHANG, 1994; SEIFERT *et al.*, 1998; MEREDITH, 1999).

#### 1.3.1 Neurônios espinhosos de tamanho médio

Os neurônios espinhosos de tamanho médio (MSNs) são caracterizados por um corpo celular de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  de diâmetro dos quais emergem 7-10 dendritos primários moderadamente ramificados. Os dendritos dos MSNs são densamente ocupados por espinhos dendríticos e estendem-se individualmente por aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . Muitas vezes os dendritos dos MSNs são restritos aos compartimentos de estriossomos ou matriz (KAWAGUCHI *et al.*, 1989). As entradas glutamatérgicas dos MSNs do CPu emergem principalmente de áreas corticais e talâmicas (KEMP e POWELL, 1971). No Acb os MSNs adicionalmente recebem entradas glutamatérgicas da amígdala e do hipocampo que convergem freqüentemente sobre os mesmos neurônios alvos (FRENCH e TOTTERDELL, 2002, 2003). Uma característica muito importante dos MSNs no CPu (FREUND *et al.*, 1984; SMITH e BOLAM, 1990) e no Acb (TOTTERDELL e SMITH, 1989; SESACK e PICKEL, 1990, 1992) é o fato que eles recebem entradas glutamatérgicas e dopaminérgicas convergentes nos mesmos espinhos dendríticos.

Os MSNs do CPu distinguem-se através de suas projeções eferentes, da co-localização dos neuropeptídeos substância P (SP) e encefalina (ENK) e de sua

função. Foi proposto que existem quatro subtipos de MSNs distintos: 1) os que contêm ENK projetando-se principalmente para o segmento externo do globo pálido (GPe), cuja principal função reside na inibição de movimentos indesejados; (2) os que expressam SP inervando o segmento interno do globo pálido (GPi), e facilitando movimentos planejados de tronco e membros; (3) os que expressam SP, projetam-se para a SNr e facilitam movimentos planejados de cabeça e olhos. (4) Por fim, os que expressam SP, inervam a SNc, onde modulam neurônios dopaminérgicos que projetam de volta para o estriado. (ALBIN *et al.*, 1989; DELONG, 1990; GRAYBIEL, 1990; REINER e ANDERSON, 1990; GERFEN, 1992). A partir desses dados, foi introduzido o modelo da transmissão da informação cortical ao longo do estriado através de duas vias principais (ALBIN *et al.*, 1989; DELONG, 1990). Na “via direta” a informação córtico-estriatal é transmitida via os MSNs do estriado diretamente para os núcleos de saída (GPi/SNr) dos núcleos da base. Em contrapartida na “via indireta”, a informação córtico-estriatal é transmitida indiretamente para os núcleos de saída (GPi/SNr), através de uma complexa rede que interliga o GPe ao núcleo subtalâmico (GERFEN, 2004). Não há evidências na literatura que apontem para a transmissão córtico-estriatal ao longo dessas duas vias clássicas no Acb. Existem projeções eferentes do Acb principalmente para o VP, porém não foram relatadas projeções do Acb para o GPe, envolvido na via indireta.

Com relação aos MSNs do Acb, foi descrito que eles tem uma morfologia semelhante àqueles do CPu, porém apresentam um soma menor (MEREDITH *et al.*, 1992). Em adição, os MSNs do AcbSh e principalmente aqueles da parte medial do AcbSh, são ainda menores e apresentam menos ramificações e espinhos dendríticos que os do AcbC (MEREDITH *et al.*, 1992; 2008; MEREDITH, 1999).

### **1.3.2 Interneurônios estriatais**

Conforme mencionado anteriormente, no CPu e estriado ventral existem diferentes subtipos de interneurônios, dentre os quais, três subtipos correspondem à interneurônios GABAérgicos que co-expressam óxido nítrico, distintas proteínas ligantes de cálcio ou neuropeptídeos e ainda existe um tipo de interneurônio não-GABAérgico que expressa acetilcolina. Esses diferentes subtipos de interneurônios estriatais têm propriedades morfológicas e eletrofisiológicas distintas e em conjunto modulam a atividade dos MSNs em resposta as aferências corticais, talâmicas e

dopaminérgicas (KAWAGUCHI *et al.*, 1995; KAWAGUCHI, 1997; ZHOU *et al.*, 2002; TEPPER e BOLAM, 2004).

Dentre os interneurônios GABAérgicos estriatais, o mais numeroso e melhor caracterizado é aquele que co-expressa a proteína ligante de cálcio parvalbumina (Parv; KITA *et al.*, 1990; KAWAGUCHI *et al.*, 1995). Os interneurônios Parv-positivos (Parv+) possuem um soma relativamente grande (diâmetro de 16-18  $\mu\text{m}$ ), do qual emergem dendritos sem espinhos modestamente ramificados. Eles recebem entradas excitatórias convergentes de várias áreas corticais (BENNETT e BOLAM, 1994; RAMANATHAN *et al.*, 2002) e inervam através de um denso plexo axonal principalmente MSNs. Os interneurônios Parv+ são ainda interligados entre si por junções comunicantes (“gap junctions”; KOOS e TEPPER, 1999). Devido às suas propriedades eletrofisiológicas, os interneurônios Parv+ são referidos como interneurônios de disparo-rápido (KAWAGUCHI, 1993). Funcionalmente, eles parecem capazes de inibir com seu potencial inibitório os disparos de grandes grupamentos de MSNs (KOOS e TEPPER, 1999) e assim exigir um tipo de inibição “feed-forward” direcionado para os MSNs (BOLAM *et al.*, 2000).

O segundo subtipo de interneurônios GABAérgicos é constituído por neurônios de tamanho médio que co-expressam os neuropeptídeos somatostatina (SS) e neuropeptídeo Y (NPY), assim como óxido nítrico (KAWAGUCHI *et al.*, 1995; FIGUEREDO-CARDENAS *et al.*, 1996a). Esse tipo possui um soma de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , com menos ramificações dendríticas que os interneurônios Parv+. Porém, seus axônios colaterais estendem-se por uma distância maior que os outros tipos de interneurônios estriatais (KAWAGUCHI, 1993). Eles recebem entradas dopaminérgicas e colinérgicas (BOLAM e BENNETT, 1995) e produzem uma intensa corrente inibitória nos MSNs. Além disso, a liberação de óxido nítrico por estes interneurônios GABAérgicos pode exercer um papel importante na regulação da plasticidade sináptica córtico-estriatal (CENTONZE *et al.*, 2003).

O terceiro interneurônio GABAérgico é um neurônio de tamanho médio que co-expressa a proteína ligante de cálcio calretinina (Calr; BENNETT e BOLAM, 1993; KUBOTA *et al.*, 1993; KAWAGUCHI *et al.*, 1995; FIGUEREDO-CARDENAS *et al.*, 1996b). Os interneurônios Calr+ possuem dendritos pouco ramificados sem espinhos. Eles constituem o tipo de interneurônio menos freqüente no CPu (RYMAR



*et al.*, 2004) e são particularmente escassos nas regiões caudais (BENNETT e BOLAM, 1993). No Acb de ratos eles têm sido descritos como mais numerosos no AcbSh que no AcbC (SEIFERT *et al.*, 1998). As propriedades eletrofisiológicas dos interneurônios Calr+ são pouco exploradas (KOOS e TEPPER, 2002; TEPPER e BOLAM, 2004).

O único tipo de interneurônio não-GABAérgico no estriado é um interneurônio colinérgico gigante (GRAYBIEL, 1990; GERFEN, 1992; KAWAGUCHI *et al.*, 1995; BENNETT *et al.*, 2000; ZHOU *et al.*, 2002). Os interneurônios gigantes do estriado foram primariamente identificados por Kolliker (1896). Através da imunomarcagem para a enzima colina acetiltransferase (ChAT), a enzima crítica para a síntese da acetilcolina (ACh), esse tipo de neurônio foi identificado como interneurônio colinérgico (BOLAM *et al.*, 1984). Os interneurônios ACh+ estão entre os maiores neurônios cerebrais e possuem um diâmetro somático às vezes maior que 40µm. Eles possuem 3 - 6 dendritos primários calibrosos que se ramificam modestamente formando uma arborização dendrítica com um diâmetro de até 1 mm (WILSON *et al.*, 1990). Conforme um estudo recente aplicando métodos estereológicos, eles correspondem somente a 0,3% da população total de neurônios no neostriado de ratos (RYMAR *et al.*, 2004). Eles recebem entradas dopaminérgicas da substância negra, entradas glutamatérgicas do tálamo e córtex e também aferências GABAérgicas dos MSNs (BOLAM e BENNETT, 1995). Através de axônios extremamente arborizados, os interneurônios ACh+ inervam corpos celulares e dendritos de MSNs. Adicionalmente, eles também contatam terminais dopaminérgicos e glutamatérgicos (DESCARRIES e MECHAVAR, 2000). Agindo sobre receptores nicotínicos e muscarínicos, a ACh no CPu parece exercer as suas ações em sítios sinápticos, mas também via neurotransmissão volumétrica (DESCARRIES *et al.*, 1997; KOOS e TEPPER, 2002). Devido à esses múltiplos alvos da inervação colinérgica no estriado, as ações da ACh são multifacetadas e complexas e contribuem em conjunto para a modulação da atividade de MSNs ao longo e curto prazo (CALABRESI *et al.*, 2000; ZHOU *et al.*, 2002).

## 1.4 Neuroquímica do Acb

Conforme detalhado acima, o Acb é particularmente caracterizado por entradas dopaminérgicas e glutamatérgicas provenientes de regiões associadas a processos motivacionais, cognitivos e sensoriais que convergem sobre os mesmos neurônios alvos (GROENEWEGEN *et al.*, 1999; KELLEY, 2004a). Detalharemos em seguida os papéis desses dois principais neurotransmissores no Acb, seus receptores e suas principais vias de sinalização intracelular.

### 1.4.1 Glutamato

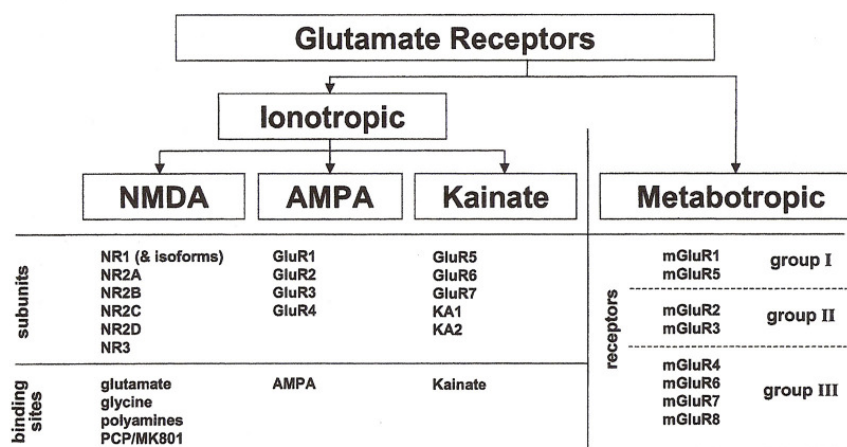
Atualmente, sabe-se que a neurotransmissão excitatória no sistema nervoso dos mamíferos é predominantemente mediada por glutamato (Glu) (FREMEAU *et al.*, 2004; WATKINS e JANE, 2006). Esse aminoácido constitui o neurotransmissor usado na maioria das sinapses no cérebro, sozinho ou em conjunto com neuropeptídeos e outros compostos neuroativos com os quais é co-localizado (BROMAN, 2000). Além disso, Glu é criticamente envolvido em processos de neuroplasticidade como a potenciação e depressão de longo prazo (MALENKA e NICOLL, 1999; MALENKA e BEAR, 2004; DERKACH *et al.*, 2007).

O efeito excitatório do Glu no cérebro já foi descrito há cerca de 60 anos (HAYASHI, 1954; CURTIS e WATKINS, 1960), porém ainda levou décadas para que o Glu fosse efetivamente reconhecido como neurotransmissor, posto que além desta função, o Glu é constituinte de todas as células, exercendo papel na síntese protéica, no metabolismo intermediário e como constituinte das proteínas. (FREMEAU *et al.*, 2001). O Glu medeia suas ações no SNC dos mamíferos via ativação de uma grande variedade de receptores ionotrópicos (ligantes dos canais iônicos de cátions) e metabotrópicos (acoplados a proteínas G; KEW e KEMP, 2005).

### 1.4.2 Receptores ionotrópicos de glutamato

Receptores ionotrópicos de Glu são canais ligantes de íons que medeiam a transmissão rápida da informação na maioria das sinapses cerebrais (WOLLMUTH e SOBOLEVSKY, 2004). Os receptores ionotrópicos de Glu correspondem a três famílias principais (Fig. 3) denominadas, AMPA, NMDA e kainato. Quatro genes

codificam os receptores de Glu do tipo AMPA (GluR1-4), outros sete genes os receptores do tipo NMDA (NR1, NR2A-D, NR3A e NR3B) e finalmente cinco genes os receptores do tipo Kainato (GluR5-7, KA1 e KA2; KEW e KEMP, 2005; MAYER, 2005). O receptor nativo em todas essas famílias é um tetrâmero, provavelmente composto de mais de um tipo de subunidade. Existe uma grande identidade de seqüências de aminoácidos entre as subunidades dos receptores ionotrópicos de Glu (DINGLELINE *et al.*, 1999; MAYER e ARMSTRONG, 2004).



**Figura 3 -** Classificação dos subtipos de receptores de glutamato. O esquema foi adaptado de Meador-Woodroff e Kleinman (2002).

### 1.4.3 Receptores do tipo AMPA

Os receptores do tipo AMPA são em sua maioria tetrâmeros heteroméricos compostos por quatro subunidades GluR1 a GluR4 (ou GluRA–D). Eles são codificados por genes separados e se combinam em diferentes estequiometrias para formar tetrâmeros funcionais (HOLLMANN e HEINEMANN, 1994; KEW e KEMP, 2005; CULL-CANDY *et al.*, 2006; GREGER *et al.*, 2007). Cada subunidade possui um grande domínio N-terminal extracelular, três domínios trans-membrana e um domínio C-terminal intracelular. A maioria dos receptores do tipo AMPA parece conter a subunidade GluR2, a qual confere a propriedade de impermeabilidade aos íons  $\text{Ca}^{2+}$  e uma retificação linear que é característica da maioria dos receptores do tipo AMPA (BOWIE e MAYER, 1995), enquanto heterômeros que contém pelo menos uma subunidade GluR2 são impermeáveis ao  $\text{Ca}^{2+}$ . Muitos receptores de Glu do tipo AMPA são compostos de combinações de GluR1-GluR2 ou GluR2-GluR3,

embora os números e a porcentagem de combinações sejam variados em diferentes regiões cerebrais e durante o desenvolvimento (CULL-CANDY *et al.*, 2006).

Quase todos os estudos sobre a distribuição de receptores de Glu do tipo AMPA no estriado foram conduzidos no CPu. Não existe informação detalhada sobre a distribuição desses receptores no Acb. Estudos de imunoeletrônica no CPu revelaram que os receptores de Glu do tipo AMPA são expressos principalmente na membrana pós-sináptica de dendritos e espinhos de MSNs (BERNARD *et al.*, 1996; DENG *et al.*, 2007).

Estudos imunohistoquímicos e de hibridização *in situ* conduzidos no CPu mostraram que as subunidades GluR2 e GluR2/3 são amplamente distribuídas, enquanto as subunidades GluR1 e GluR4 são muito mais escassas. (CHEN *et al.*, 1996; TALLAKSEN-GREENE e ALBIN, 1996). Estudos de dupla-marcação de imunofluorescência revelaram que as subunidades GluR2 e GluR2/3 são principalmente expressas em MSNs do CPu. Em contrapartida, as subunidades GluR1 e GluR4 foram freqüentemente co-localizadas com Parv, enquanto as subunidades GluR2 e GluR2/3 são pouco expressas em interneurônios Parv+ (CHEN *et al.*, 1996; DENG *et al.*, 2007).

#### **1.4.4 Receptores do tipo NMDA**

São conhecidos sete genes que codificam as subunidades do receptor de NMDA: NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D e NR3A e NR3D. Além disso, vários variantes de “splicing” alternativos funcionais e não funcionais também foram identificados (MCBAINEN e MAYER, 1994; CULL-CANDY e LESZKIEWICZ, 2004). Os processos fisiológicos e patológicos nos quais os receptores do tipo NMDA estão envolvidos podem ser altamente dependentes da composição das subunidades desses receptores, os quais são compostos de pelo menos uma subunidade NR1 e outras subunidades NR2A-D (CULL-CANDY *et al.*, 2001; KOHR, 2006). A subunidade NR1 é essencial para o funcionamento do receptor. Assim, um receptor do tipo NMDA funcional precisa ser composto de subunidades NR1 combinadas com pelo menos uma subunidade NR2 ou de NR1 combinadas com NR2 e NR3 (MONYER *et al.*, 1992; KUTSUWADA *et al.*, 1992). A subunidade NR2 incorporada ao receptor NMDA determina suas propriedades funcionais e farmacológicas (NEYTON e PAOLETTI, 2006).

O receptor do tipo NMDA é o único receptor ionotrópico que requer dois ligantes, contendo sítios de ligação para a glicina e sítios para o Glu, localizados nas subunidades NR1 (KURYATOV *et al.*, 1994; WAFFORD *et al.*, 1995; KEW *et al.*, 2000) e NR2 respectivamente (LAUBE *et al.*, 1997). Estudos eletrofisiológicos também mostraram que a ativação dos receptores NMDA requer a ocupação tanto dos sítios da glicina como os do Glu (BENVENISTE e MAYER, 1991; CLEMENTS e WESTBROOK, 1991). Outra característica importante do receptor do tipo NMDA é que sua atividade é altamente dependente de voltagem. Em estado de potencial de repouso, o canal se encontra bloqueado pelo  $Mg^{2+}$  (WOLLMUTH *et al.*, 1998) e a remoção do  $Mg^{2+}$  só ocorre quando a membrana fica despolarizada (BLISS e COLLINGRIDGE, 1993).

A maioria dos estudos a respeito da distribuição dos receptores de Glu do tipo NMDA foram realizados no CPu. Alguns estudos demonstraram que a maioria dos MSNs e interneurônios do CPu expressa a subunidade NR1 dos receptores de Glu do tipo NMDA juntamente com receptores de Glu do tipo AMPA (BERNARD *et al.*, 1996, 1997; BERNARD e BOLAM, 1998). Assim, estudos de dupla-imunomarcagem de imunoeletrônica no CPu revelaram que mais de 80% das sinapses axo-espinhosas imunopositivas para a subunidade NR1 também foram imunopositivas para GluR2/3. Entretanto, sinapses marcadas somente com GluR2/3 também foram detectadas (BERNARD e BOLAM, 1998). Os MSNs do CPu também expressam altos níveis de NR2B e níveis moderados de NR2A, contudo, as subunidades NR2C e NR2D são virtualmente ausentes nessa população neuronal (STANDAERT *et al.*, 1994, 1999; LANDWEHRMEYER *et al.*, 1995; DUNAH e STANDAERT, 2003). No Acb, um recente estudo de dupla marcação para microscopia eletrônica (HARA e PICKEL, 2006) revelou que a subunidade NR1 e o receptor de dopamina do tipo D1 mostram uma distribuição semelhante pós-sináptica em dendritos e espinhos de MSNs. No mesmo estudo também foi descrita a localização pré-sináptica da subunidade NR1 em axônios que contatam dendritos D1 positivos.

#### **1.4.5 Dopamina e receptores de dopamina**

No estriado, a DA é criticamente envolvida na modulação de entradas glutamatérgicas para os MSNs provenientes principalmente do córtex e do tálamo (ALBIN *et al.*, 1989; WICKENS, 2003; SCHULTZ, 2006). A neurotransmissão

dopaminérgica ao longo do Acb tem recebido atenção particular devido ao seu óbvio papel em mecanismos de motivação e recompensa (ROBBINS e EVERITT, 1996), dependência e sensibilização para drogas de abuso (KALIVAS *et al.*, 2003) e na integração cognitivo-motora (IVERSEN, 1995).

O Acb é alvo de uma densa inervação dopaminérgica (VOORN *et al.*, 1986), oriunda principalmente da área tegmental ventral (VTA, grupo A10; NAUTA *et al.*, 1978; GERFEN *et al.*, 1987), porém a substância negra, parte compacta (SNc, grupo A9) e a área retrorubral (grupo A8) também inervam partes do Acb (ver revisão de GROENEWEGEN *et al.*, 1999). As relações do Acb com grupos celulares dopaminérgicos e não dopaminérgicos do mesencéfalo ventral são bastante complexas. A VTA projeta-se predominantemente para as regiões ventrais e mediais do AcbSh mas também inerva a parte medial do AcbC, assim como territórios adjacentes no CPu. A área retrorubral (A8) projeta-se mais lateralmente ao longo do Acb e as projeções da SNc (A9) são principalmente direcionadas ao AcbC e ao CPu (BECKSTEAD *et al.*, 1979; BERENDSE *et al.*, 1992b; BROG *et al.*, 1993).

Estudos imunohistoquímicos usando anticorpos contra DA e tirosina hidroxilase (TH), revelaram que a inervação dopaminérgica do Acb, principalmente aquela da parte caudal do AcbSh, é altamente heterogênea (VOORN *et al.*, 1986; 1989, JANSSON *et al.*, 1999; TODTENKOPF e STELLAR, 2000). No pólo septal, assim como na parte medial e ventral do AcbSh, existem áreas intensamente marcadas por DA ao lado de conglomerados celulares ("cell clusters") que quase não recebem inervação dopaminérgica (VOORN *et al.*, 1986).

Através de estudos farmacológicos e bioquímicos foi proposto que existem duas populações diferentes de receptores de DA, denominadas D1 e D2, as quais respectivamente estimulam e inibem a adenilil ciclase (AC; SPANO *et al.*, 1978). Estudos subsequentes identificaram três outros membros da família dos receptores de DA: D3, D4, e D5. Atualmente existe um consenso que os subtipos D1 e D5 formam juntos a subfamília dos receptores de DA do tipo D1, enquanto os subtipos D2, D3, e D4 formam a subfamília dos receptores do tipo D2 (MISSALE *et al.*, 1998, WERKMAN, 2006).

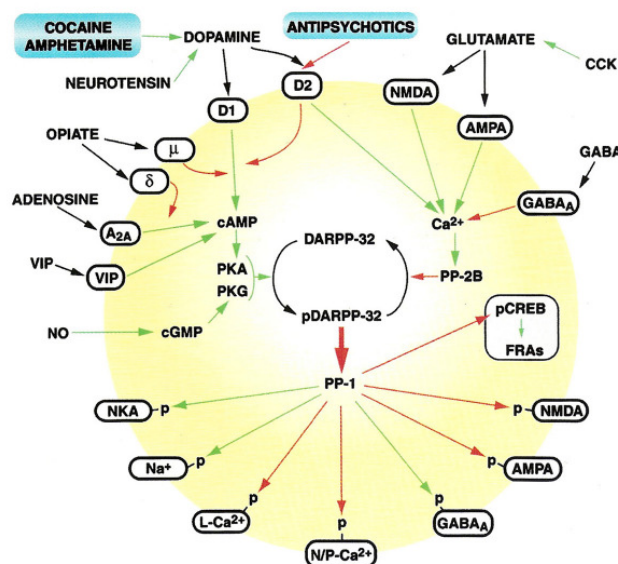
No Acb, assim como no CPu, ambas as classes de receptores de DA são amplamente expressas. Estudos de imunoeletrônica mostraram que receptores do tipo D1 e D2 são predominantemente localizados nas membranas extra-sinápticas de hastes e espinhos dendríticos de MSNs (SESACK *et al.*, 1994; HARA e PICKEL, 2005). Os receptores do tipo D2 também têm sido freqüentemente descritos em terminais pré-sinápticos de aferências límbicas e corticais do Acb e CPu (WANG e PICKEL, 2002).

Uma análise funcional da DA no CPu é dificultada pela distribuição diferencial de receptores do tipo D1 e D2 nos distintos tipos de MSNs. Ainda é controverso se os receptores do tipo D1 e D2 são co-localizados ou estritamente segregados em distintos tipos de MSNs. Atualmente, a visão mais aceita é que os receptores do tipo D1 e D2 são amplamente segregados em duas subpopulações de MSNs (GERFEN *et al.*, 1990,1995; LEMOINE e BLOCH, 1995; YUNG *et al.*, 1995; SURMEIER *et al.*, 2007). A classe D1 é expressa predominantemente em neurônios estriadonigrais (via direta) e são co-localizados com os neuropeptídeos dinorfina e substância P. Em contrapartida, os receptores da classe D2 são encontrados principalmente em neurônios estriadopalidais (via indireta) e são co-localizados com encefalina. Entretanto, existem evidências que uma significativa subpopulação de MSNs expressam ambas as classes de receptores de DA (GERFEN *et al.*, 1990; MEADOR-WOODRUFF *et al.*, 1991; ARIANO *et al.*, 1992; LESTER *et al.*, 1993; SURMEIER *et al.*, 1996; AIZMAN *et al.*, 2000; DENG *et al.*, 2006).

Todos os diferentes subtipos de receptores de DA são receptores metabotrópicos acoplados à proteínas G. No caso da neurotransmissão dopaminérgica mediada por receptores do tipo D1, foi demonstrado que a ligação da DA aos seus receptores causa um aumento dos níveis de AMPc, ativação da proteína cinase A (PKA) e fosforilação de fosfoproteínas. Entre as fosfoproteínas envolvidas, em particular uma denominada DARPP-32 parece crucial para mediar os efeitos da DA (GREENGARD *et al.*, 1999; GREENGARD, 2001a).

### 1.4.6 DARPP-32

Uma grande quantidade de estudos, a maioria deles conduzidos no CPU, tem estabelecido que a DARPP-32 é um regulador intracelular chave das ações da DA em neurônios dopaminérgicos (neurônios recebendo entradas dopaminérgicas). A DARPP-32 é uma fosfoproteína neuronal regulada por dopamina e monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) com peso molecular de cerca 32kD (WALAAS *et al.*, 1983; HEMMINGS *et al.*, 1984). A DARPP-32 é fosforilada pelo AMPC através da proteína quinase A (PKA) em resposta à ativação do receptor dopaminérgico do tipo D1. Por outro lado, a proteína calcineurina, ativada pela estimulação do receptor do tipo D2 defosforila a DARPP-32 (NISHI *et al.*, 1997). No estado fosforilado (mas não defosforilado) a DARPP-32 é um potente inibidor da proteína fosfatase-1 (PP-1). A PP-1, por sua vez, é uma das mais importantes fosfatases serina-treonina que controlam, no sistema nervoso central, o estado de fosforilação e a redução dinâmica de vários efetores de atividade fisiológica (Fig. 4), incluindo receptores de neurotransmissores, canais e bombas iônicas, além de fatores transcricionais (GREENGARD *et al.*, 1998; GREENGARD *et al.*, 1999; GREENGARD, 2001ab).



**Figura 4 -** Papel central da cascata DARPP-32/PP-1 em integrar vias de sinalização intracelulares ativados pela DA, o Glu e outros neurotransmissores. Ver texto da dissertação, para detalhes e abreviaturas. O esquema foi adaptado de Greengard *et al.* (1999).



Quase tudo do que se sabe a respeito do papel fisiológico da DA e da DARPP-32 é proveniente de estudos “*in vivo*” e “*in vitro*” feitos no CPu de mamíferos. As altas densidades de DA e DARPP-32 encontradas no CPu, assim como a grande homogeneidade neuronal desta estrutura, tem facilitado enormemente o estudo do papel funcional da DA e da DARPP-32, assim como das interações entre diferentes sistemas de neurotransmissores. Esses estudos indicaram um papel chave da DARPP-32 na integração de vias de sinalização intracelulares ativadas pela DA e pelo Glu. Em todas as espécies examinadas a DARPP-32, assim como a DA, estão altamente enriquecidas no CPu, Acb e no Tu (OUIOMET e GREENGARD, 1990ab; BERGER *et al.*, 1990; OUIOMET *et al.*, 1992). Em ratos, quase todos (cerca de 96%) os MSNs expressam DARPP-32 (OUIOMET *et al.*, 1998), o que a torna uma ferramenta ideal para o estudo dessa população neuronal. Estudos recentes de dupla-marcação para DARPP-32 e D1, assim como para DARPP-32 e D2 no CPu de ratos, mostraram que quase todos os neurônios que expressam o receptor D1 também expressam DARPP-32 (LANGLEY *et al.*, 1997). Entretanto, quase a metade dos neurônios DARPP-32 positivos (+) no CPu não mostrou expressão do receptor D1. Esse resultado fornece evidências adicionais de que a fosforilação da DARPP-32, não pode ser regulada exclusivamente pelos mecanismos mediados pelos receptores do tipo D1, mas também por mecanismos mediados pelos receptores do tipo D2 (NISHI *et al.*, 1999) e outros fatores além da DA (HALPAIN *et al.*, 1990), incluindo a serotonina (SVENNINGSSON *et al.*, 2002) e o Glu (NISHI *et al.*, 2002, 2005).

Devido à proeminente expressão da DARPP-32 em neurônios dopaminoceptivos expressando o receptor D1, e sua regulação pela DA, acreditava-se inicialmente que a DARPP-32 seria principalmente envolvida com a neurotransmissão dopaminérgica mediada pelo receptor da DA do tipo D1. Por esta razão, a DARPP-32 também já foi usada anteriormente em estudos neuroanatômicos como um marcador para neurônios que expressam receptores do tipo D1 (WALAAS e GREENGARD, 1984; OUIOMET e GREENGARD, 1990; BERGER *et al.*, 1990; OUIOMET *et al.*, 1992).

Estudos em camundongos em que a expressão do gene da DARPP-32 foi suprimida têm contribuído bastante para o entendimento do papel funcional da DARPP-32 e têm mostrado que essa fosfoproteína exerce um papel chave na

transmissão dopaminérgica, mediando e intermediando os efeitos da DA nos neurônios dopamino-receptivos (FIENBERG *et al.*, 1998; GREENGARD *et al.*, 1998; GREENGARD *et al.*, 1999; SVENNINGSON *et al.*, 2004). Camundongos em que a DARPP-32 é ausente exibem profundos déficits em suas respostas moleculares, eletrofisiológicas e comportamentais à dopamina e medicação antipsicótica (FIENBERG *et al.*, 1998), indicando o papel essencial da DARPP-32 na sinalização dopaminérgica. (NISHI *et al.*, 2005). Muitos estudos revelaram que a cascata DARPP-32/PP-1 está substancialmente envolvida na regulação da fosforilação dos receptores ionotrópicos de Glu dos tipos NMDA e AMPA. Assim, em cortes do tecido neuronal (slices) do Acb de camundongos mantidos “in vivo”, a DA aumenta normalmente em três ou quatro vezes a fosforilação da subunidade NR1 do receptor de Glu do tipo NMDA. Nos camundongos DARPP-32 “knock-out”, esse efeito não foi observado (FIENBERG *et al.*, 1998; GREENGARD *et al.*, 1998). Em adição, as duas formas mais importantes de plasticidade sináptica, a LTP e a LTD são completamente abolidas em camundongos DARPP-32 “knockout” (CALABRESI *et al.*, 2000).

#### **1.4.7 Interações dopamina-glutamato**

As primeiras evidências da interação entre os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico no CPu e Acb são provenientes de estudos ultra-estruturais acima referidos. Entretanto existe uma vasta literatura principalmente sobre as interações eletrofisiológicas entre esses dois sistemas de neurotransmissores no CPu e Acb (ver revisões de WEST *et al.*, 2003; DAVID *et al.*, 2005). Em suma, pode se constatar que as interações DA-Glu são bi-direcionais, altamente complexas e não uniformes. Essa complexidade se dá principalmente pelo fato que dependendo de quais subtipos de receptores de DA e Glu estão envolvidos, as interações entre a neurotransmissão dopaminérgica e glutamatérgica variam como uma combinação múltipla e complexa de propriedades tônicas e fásicas, assim como facilitatórias e inibitórias (DAVID *et al.*, 2005).

Nesse sentido, estudos eletrofisiológicos, a maioria deles conduzidos no CPu, mostraram que a DA potencializa as respostas evocadas pela ativação dos receptores de Glu do tipo NMDA e atenua as respostas evocadas pela ativação dos

receptores de Glu do tipo AMPA (CALABRESI *et al.*, 1997; CEPEDA e LEVINE, 1998; NICOLA *et al.*, 2000; FLORES-HERNÁNDEZ *et al.*, 2002; PRALONG *et al.*, 2002). Além disso, o efeito da DA na excitabilidade de MSNs no CPu, parece também depender do valor do potencial da membrana destes neurônios e deste modo da complexa regulação de múltiplas condutâncias iônicas (WILSON e KAWAGUCHI, 1996). Também foi especificado que a potenciação de receptores do tipo NMDA depende criticamente da ativação dos receptores de DA do tipo D1 (WANG e O'DONNELL, 2001; FLORES-HERNÁNDEZ *et al.*, 2002; CHEN *et al.*, 2004), e que a ativação de receptores do tipo D2 produz efeitos opostos (WEST e GRACE, 2002). Em conjunto, todas essas observações indicam que a DA não deveria ser considerada um neurotransmissor clássico, com efeitos sempre inibitórios ou excitatórios, mas como um neuromodulador, cujas ações dependem de múltiplos fatores, particularmente da composição de receptores em suas células alvos (SESACK *et al.*, 2003; SEAMANS e YANG, 2004).

As complexas interações bi-direcionais entre DA e Glu envolvem a ativação de diversas cascatas de sinalização intracelular ativadas pelos dois tipos de neurotransmissores e vários estudos indicam que a fosfoproteína DARPP-32 tem um papel chave na mediação dessas interações (GREENGARD *et al.*, 1999). Assim, foi demonstrado no CPu (FLORES-HERNÁNDEZ *et al.*, 2002) e no PFC (CHEN *et al.*, 2004) que a DA e a DARPP-32 estão envolvidas tanto na modulação das correntes de receptores de Glu do tipo NMDA como na fosforilação da subunidade NR1 dos receptores de Glu do tipo NMDA (SNYDER *et al.*, 1992), assim como na fosforilação da subunidade GluR1 dos receptores do tipo AMPA (SNYDER *et al.*, 2000; HÅKANSON *et al.*, 2006). Por outro lado, tem sido demonstrado que a ativação de receptores de Glu do tipo AMPA e NMDA diminui o estado de fosforilação de DARPP-32 mediado por proteínas fosfatases como a calcineurina e a proteína fosfatase-2A (NISHI *et al.*, 2002).

Em adição, elegantes estudos ao nível molecular mostraram que receptores de neurotransmissores são entidades altamente dinâmicas, que podem ser inseridas ou retiradas da membrana pós-sináptica através dos mecanismos de endocitose e exocitose, assim como através da difusão lateral (COGNET *et al.*, 2006). Os números de receptores de Glu do tipo AMPA podem ser rapidamente alterados nas sinapses em decorrência de fenômenos de neuroplasticidade como LTP e LTD

(BREDT e NICOLL, 2003; KIM e SHENG, 2004; SHEPERD e HUGANIR, 2007). Estudos recentes, sugerem que as interações entre a DA e o Glu não envolvem apenas a ativação de diversas cascatas de sinalização intracelular ativadas pelos dois tipos de neurotransmissores (NISHI *et al.*, 2005), mas também ocorrem interações físicas diretas, proteína-proteína, entre distintos tipos de receptores de DA e Glu que resultam na inserção de novos receptores nas membranas e sinapses (CEPEDA e LEVINE 2006; SCOTT e APERIA, 2009). Por exemplo, as duas regiões do domínio terminal-C dos receptores de DA do tipo D1 podem se acoplar fisicamente às subunidades NR1 e NR2A dos receptores de Glu do tipo NMDA, e assim seletivamente modular as funções dessas subunidades (LEE *et al.*, 2002). A interação entre receptores de DA do tipo D1 e receptores de Glu do tipo NMDA parece funcionar de maneira bi-direcional, e envolve o deslocamento e inserção desses dois tipos de receptores em sinapses. Assim, numerosos estudos moleculares demonstraram que a ativação de receptores do tipo D1 pode afetar a localização subcelular de receptores do tipo NMDA (DUNAH e STANDAERT, 2001; DUNAH *et al.*, 2004). Da mesma forma, tem sido demonstrado que a ativação de receptores do tipo NMDA aumenta o número de receptores do tipo D1 na superfície celular (PEI *et al.*, 2004) e nos espinhos sinápticos (SCOTT *et al.*, 2002, 2006). Esse aumento de receptores do tipo D1 nos espinhos envolve mudanças alostéricas no receptor do tipo NMDA, difusão lateral nas membranas dos receptores do tipo D1 e recrutamento desses receptores para espinhos sinápticos (SCOTT *et al.*, 2006).

Atualmente existem muitas evidências que no sistema córtico-estriatal interações DA-Glu são criticamente envolvidas em fenômenos de plasticidade sináptica ao longo prazo como a LTP e LTD que formam a base molecular de processos de aprendizagem e mecanismos de recompensa. (BERKE e HYMAN, 2000; KELLEY *et al.*, 2003; WICKENS *et al.*, 2003, WOLF *et al.*, 2004; HYMAN *et al.*, 2006, CALABRESI *et al.*, 2007; KAUER e MALENKA, 2007). Diferentemente da situação no hipocampo, onde DA é somente necessário para a expressão da fase tardia da LTP (FREY *et al.*, 1990), no estriado, a indução da LTP assim como da LTD é também altamente dependente da ativação de receptores de DA do tipo D1 (CALABRESI *et al.*, 2007).

Nesse sentido, estudos farmacológicos e bioquímicos recentes, mostraram que a ativação coincidente de receptores de Glu do tipo NMDA e receptores de DA do tipo D1 no Acb tem um papel chave em distintas formas de aprendizagem, como a aprendizagem apetitiva instrumental (BALDWIN *et al.*, 2002; SMITH-ROE e KELLEY, 2000) e também para a expressão da ERK (VALJENT *et al.*, 2005), uma enzima criticamente implicada em diferentes formas de plasticidade sináptica induzidas por drogas de abuso (BERHOW *et al.*, 1996; VALJENT *et al.*, 2005). Um fato interessante é que a ativação da enzima ERK em resposta a anfetamina é abolida em camundongos DARPP-32 “knockout” (VALJENT *et al.*, 2005).

Em suma, todos esses dados mostram a enorme diversidade e complexidade das interações entre DA e Glu e denotam um papel chave para a fosfoproteína DARPP-32 na integração dos efeitos da DA e do Glu em neurônios dopaminérgicos. O conhecimento detalhado a respeito do padrão de distribuição das principais subunidades dos receptores ionotrópicos de Glu dos tipos AMPA e NMDA no Acb, e sobre o grau de co-localização dessas subunidades com a DARPP-32 e entre si, poderiam fornecer uma base anatômica para uma melhor compreensão das complexas interações DA – Glu no Acb. Esses conhecimentos poderiam também se tornar úteis para uma melhor compreensão de mecanismos de neuroplasticidade induzidos por aprendizagem ou drogas de abuso no Acb, assim como para o desenvolvimento de novas drogas terapêuticas. Tais drogas poderiam criar novas perspectivas no tratamento da esquizofrenia, diferentes formas de dependência de drogas de abuso e outras desordens neuropsiquiátricas que envolvem uma neurotransmissão dopaminérgica e glutamatérgica alterada no Acb.

## 5 CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram um distinto padrão de distribuição de alguns dos marcadores investigados nos diferentes subterritórios do Acb e assim como estudos prévios caracterizam o AcbSh caudal como uma região altamente heterogênea. Os principais resultados que obtivemos através dos estudos de co-localização são: (1) todos os neurônios DARPP-32+, ou seja, MSNs expressam as subunidades GluR2/3; (2) as subunidades GluR2/3 amplamente co-localizam com NMDAR1 mas não são expressas em interneurônios colinérgicos e interneurônios que contêm parvalbumina; (3) as subunidades GluR1 e GluR4 são fracamente expressas no Acb e todos os interneurônios Parv+ contêm GluR1 e GluR4.

Em suma, esses resultados indicam que os MSNs do Acb contêm receptores de Glu do tipo AMPA, NMDA juntamente com receptores de dopamina do tipo D1, os fazendo candidatos privilegiados para processos de neuroplasticidade.

Adicionalmente, os MSNs e os interneurônios do Acb diferem quanto ao padrão de combinação das diferentes subunidades do tipo AMPA expressas. Desta forma, enquanto as subunidades GluR2 e GluR2/3 são expressas em MSNs e na maioria dos interneurônios do Acb, as subunidades GluR1 e GluR4 parecem ser principalmente expressas em interneurônios.

Em geral, esse padrão de distribuição e co-localização das diferentes subunidades dos receptores ionotrópicos de Glu assemelha-se ao do CPu, caracterizando o Acb como componente estriatal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

AIZMAN, O.; BRISMAR, H.; UHLEN, P.; ZETTERGREN, E.; LEVEY, A.I.; FORSSBERG, H.; GREENGARD, P.; APERIA, A. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. **Nat. Neurosci.**, v. 3, p. 226-230, 2000.

ALBIN, R.L.; YOUNG, A.B.; PENNEY, J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. **Trends Neurosci.**, v. 12, p. 366-375, 1989.

ALHEID, G.F.; HEIMER, L. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. **Neuroscience**, v. 27, p. 1-39, 1988.

ANADON, R.; MOLIST, P.; RODRIGUEZ-MOLDES, I.; LOPEZ, J.M.; QUINTELA, I.; CERVINO, M.C.; BARJA, P.; GONZALEZ, A. Distribution of choline acetyltransferase immunoreactivity in the brain of an elasmobranch, the lesser spotted dogfish (*Scyliorhinus canicula*). **J. Comp. Neurol.**, v. 420, p. 139-170, 2000.

ARIANO, M.A.; STROMSKI, C.J.; SMYK-RANDALL, E.M.; SIBLEY, D.R. D2 dopamine receptor localization on striatonigral neurons. **Neurosci. Lett.**, v. 144, p. 215-220, 1992.

BALDWIN, A.E.; SADEGHIAN, K.; HOLAHAN, M.R.; KELLEY, A.E. Appetitive instrumental learning is impaired by inhibition of cAMP-dependent protein kinase within the nucleus accumbens. **Neurobiol. Learn Mem.**, v. 77, p. 44-62, 2002.

BARRIA, A.; MALINOW, R. NMDA receptor subunit composition controls synaptic plasticity by regulating binding to CaMKII. **Neuron**, v. 48, p. 289-301, 2005.

BARRIA, A.; MULLER, D.; DERKACH, V.; GRIFFITH, L.C.; SODERLING, T.R. Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. **Science**, v. 276, p. 2042-2045, 1997.

BECKSTEAD, R.M.; DOMESICK, V.B.; NAUTA, W.J. Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. **Brain Res.**, v. 175, p. 191-217, 1979.

BELL, K.; DUFFY, P.; KALIVAS, P.W. Context-specific enhancement of glutamate transmission by cocaine. **Neuropsychopharmacology**, v. 23, p. 335-344, 2000.

BENNETT, B.D.; BOLAM, J.P. Characterization of calretinin-immunoreactive structures in the striatum of the rat. **Brain Res.**, v. 609, p. 137-148, 1993.

---

\* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BENNETT, B.D.; BOLAM, J.P. Localisation of parvalbumin-immunoreactive structures in primate caudate-putamen. **J. Comp. Neurol.**, v. 347, p. 340-356, 1994.

BENNETT, B.D.; CALLAWAY, J.C.; WILSON, C.J. Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons. **J. Neurosci.**, v. 20, p. 8493-8503, 2000.

BENVENISTE, M.; MAYER, M.L. Structure-activity analysis of binding kinetics for NMDA receptor competitive antagonists: the influence of conformational restriction. **Br. J. Pharmacol.**, v. 104, p. 207-221, 1991.

BERENDSE, H.W.; GROENEWEGEN, H.J. Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. **J. Comp. Neurol.**, v. 299, p. 187-228, 1990.

BERENDSE, H.W.; GALIS-DE GRAAF, Y.; GROENEWEGEN, H.J. Topographical organization and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 316, p. 314-347, 1992a.

BERENDSE, H.W.; GROENEWEGEN, H.J.; LOHMANN, A.H. Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. **J. Neurosci.**, v. 17, p. 2079-2103, 1992b.

BERGER, B.; FEBVRET, A.; GREENGARD, P.; GOLDMAN-RAKIC, P.S. DARPP-32, a phosphoprotein enriched in dopaminergic neurons bearing dopamine D1 receptors: distribution in the cerebral cortex of the newborn and adult rhesus monkey. **J. Comp. Neurol.**, v. 299, p. 327-348, 1990.

BERHOW, M.T.; HIROI, N.; NESTLER, E.J. Regulation of ERK (extracellular signal regulated kinase), part of the neurotrophin signal transduction cascade, in the rat mesolimbic dopamine system by chronic exposure to morphine or cocaine. **J. Neurosci.**, v. 16, p. 4707-4715, 1996.

BERKE, J.D.; HYMAN, S.E. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. **Neuron**, v. 25, p. 515-532, 2000.

BERNARD, V.; GARDIOL, A.; FAUCHEUX, B.; BLOCH, B.; AGID, Y.; HIRSCH, E.C. Expression of glutamate receptors in the human and rat basal ganglia: effect of the dopaminergic denervation on AMPA receptor gene expression in the striatopallidal complex in Parkinson's disease and rat with 6-OHDA lesion. **J. Comp. Neurol.**, v. 368, p. 553-568, 1996.

BERNARD, V.; SOMOGYI, P.; BOLAM, J.P. Cellular, subcellular, and subsynaptic distribution of AMPA-type glutamate receptor subunits in the neostriatum of the rat. **J. Neurosci.**, v. 17, p. 819-833, 1997.

BERNARD, V.; BOLAM, J.P. Subcellular and subsynaptic distribution of the NR1 subunit of the NMDA receptor in the neostriatum and globus pallidus of the rat: colocalization at synapses with the GluR2/3 subunit of the AMPA receptor. **Eur. J. Neurosci.**, v. 10, p. 3721-3736, 1998.



BERRIDGE, K.C.; ROBINSON, T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? **Brain Res. Brain Res. Rev.**, v. 28, p. 309-369, 1998.

BESANCON, E.; GUO, S.; LOK, J.; TYMIANSKI, M.; LO, E.H. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 29, p. 268-275, 2008.

BJORKLUND, A.; DUNNETT, S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. **Trends Neurosci.**, v. 30, p. 194-202, 2007.

BLISS, T.V.; LOMO, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **J. Physiol.**, v. 232, p. 331-356, 1973.

BLISS, T.V.; COLLINGRIDGE, G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. **Nature**, v. 361, p. 31-39, 1993.

BOLAM, J.P.; WAINER, B.H.; SMITH, A.D. Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. **Neuroscience**, v. 12, p. 711-718, 1984.

BOLAM, J.P.; HANLEY, J.J.; BOOTH, P.A.; BEVAN, M.D. Synaptic organisation of the basal ganglia. **J. Anat.**, v. 196, p. 527-542, 2000. Pt. 4.

BOLAM, J.P.; BENNETT, B.D. Microcircuitry of the neostriatum. In: ARIANO, M.A.; SURMEIER, D.J. (Ed.). **Molecular and Cellular Mechanisms of Neostriatal Function**. Austin: RG Landes Company, 1995.

BOUDREAU, A.C.; WOLF, M.E. Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased AMPA receptor surface expression in the nucleus accumbens. **J. Neurosci.**, v. 25, p. 9144-9151, 2005

BOWIE, D.; MAYER, M.L. Inward rectification of both AMPA and kainate subtype glutamate receptors generated by polyamine-mediated ion channel block. **Neuron**, v. 15, p. 453-462, 1995.

BREDDT, D.S.; NICOLL, R.A. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. **Neuron**, v. 40, p. 361-379, 2003.

BROG, J.S.; SALYAPONGSE, A.; DEUTCH, A.Y.; ZAHM, D.S. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. **J. Comp. Neurol.**, v. 338, p. 255-278, 1993.

BROMAN, J.; HASSEL, B.; RINVIK, E.; OTTERSEN, O.P. Biochemistry and anatomy of transmitter glutamate. In: OTTERSEN, O.P.; STORM-MATHISEN, J. **Handbook of chemical neuroanatomy**. Amsterdam: Elsevier, 2000. p. 1- 44.

BURNS, L.H.; EVERITT, B.J.; KELLEY, A.E.; ROBBINS, T.W. Glutamate-dopamine interactions in the ventral striatum: role in locomotor activity and responding with conditioned reinforcement. **Psychopharmacology**, v. 115, p. 516-528, 1994.

CALABRESI, P.; PISANI, A.; CENTONZE, D.; BERNARDI, G. Synaptic plasticity and physiological interactions between dopamine and glutamate in the striatum. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 21, p. 519-523, 1997.

CALABRESI, P.; GUBELLINI, P.; CENTONZE, D.; PICCONI, B.; BERNARDI, G.; CHERGUI, K.; SVENNINGSSON, P.; FIENBERG, A.A.; GREENGARD, P. Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32 kDa controls both striatal long-term depression and long-term potentiation, opposing forms of synaptic plasticity. **J. Neurosci.**, v. 20, p. 8443-8451, 2000.

CALABRESI, P.; PICCONI, B.; TOZZI, A.; DI FILIPPO, M. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. **Trends Neurosci.**, v. 30, p. 211-219, 2007.

CARDINAL, R.N.; PARKINSON, J.A.; LACHENAL, G.; HALKERSTON, K.M.; RUDARAKANCHANA, N.; HALL, J.; MORRISON, C.H.; HOWES, S.R.; ROBBINS, T.W.; EVERITT, B.J. Effects of selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core, anterior cingulate cortex, and central nucleus of the amygdala on autoshaping performance in rats. **Behav. Neurosci.**, v. 116, p. 553-567, 2002.

CARELLI, R.M.; WIGHTMAN, R.M. Functional microcircuitry in the accumbens underlying drug addiction: insights from real-time signaling during behavior. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 14, p. 763-768, 2004.

CARROLL, R.C.; BEATTIE, E.C.; VON ZASTROW, M.; MALENKA, R.C. Role of AMPA receptor endocytosis in synaptic plasticity. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 2, p. 315-324, 2001.

CASTELLANI, G.C.; QUINLAN, E.M.; COOPER, L.N.; SHOUVAL, H.Z. A biophysical model of bidirectional synaptic plasticity: dependence on AMPA and NMDA receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.**, v. 98, p. 12772-12777, 2001.

CATANIA, M.V.; TOLLE, T.R.; MONYER, H. Differential expression of AMPA receptor subunits in NOS-positive neurons of cortex, striatum, and hippocampus. **J. Neurosci.**, v. 15, p. 7046-7061, 1995.

CELIO, M.R. Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system. **Neuroscience**, v. 35, p. 375-475, 1990.

CENTONZE, D.; GUBELLINI, P.; PISANI, A.; BERNARDI, G.; CALABRESI, P. Dopamine, acetylcholine and nitric oxide systems interact to induce corticostriatal synaptic plasticity. **Rev. Neurosci.**, v. 14, p. 207-216, 2003.

CEPEDA, C.; LEVINE, M.S. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. **Dev. Neurosci.**, v. 20, p. 1-18, 1998.

CEPEDA, C.; LEVINE, M.S. Where do you think you are going? The NMDA-D1 receptor trap. **Sci. STKE**, v. 2006, p. pe20, 2006.

CHANG, H.T.; KUO, H. Calcium-binding protein (calbindin D-28k) immunoreactive neurons in the basal forebrain of the monkey and the rat: relationship with the cholinergic neurons. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 295, p. 119-126, 1991.

CHAO, J.R.; NI, Y.G.; BOLANOS, C.A.; RAHMAN, Z.; DILEONE, R.J.; NESTLER, E.J. Characterization of the mouse adenylyl cyclase type VIII gene promoter: regulation by cAMP and CREB. **Eur. J. Neurosci.**, v. 16, p. 1284-1294, 2002.

CHEN, Q.; VEENMAN, C.L.; REINER, A. Cellular expression of ionotropic glutamate receptor subunits on specific striatal neuron types and its implication for striatal vulnerability in glutamate receptor-mediated excitotoxicity. **Neuroscience**, v. 73, p. 715-731, 1996.

CHEN, Q.; VEENMAN, L.; KNOPP, K.; YAN, Z.; MEDINA, L.; SONG, W.J.; SURMEIER, D.J.; REINER, A. Evidence for the preferential localization of glutamate receptor-1 subunits of AMPA receptors to the dendritic spines of medium spiny neurons in rat striatum. **Neuroscience**, v. 83, p. 749-761, 1998.

CHEN, G.; GREENGARD, P.; YAN, Z. Potentiation of NMDA receptor currents by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 101, p. 2596-2600, 2004.

CHOI, D.W. Cerebral hypoxia: some new approaches and unanswered questions. **J. Neurosci.**, v. 10, p. 2493-2501, 1990.

CHOI, D.W. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. **Trends Neurosci.**, v. 18, p. 58-60, 1995.

CLEMENTS, J.D.; WESTBROOK, G.L. Activation kinetics reveal the number of glutamate and glycine binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor. **Neuron**, v. 7, p. 605-613, 1991.

COGNET, L.; GROG, L.; LOUNIS, B.; CHOQUET, D. Multiple routes for glutamate receptor trafficking: surface diffusion and membrane traffic cooperate to bring receptors to synapses. **Sci. STKE**, v. 2006, p. pe13, 2006.

CONRAD, K.L.; TSENG, K.Y.; UEJIMA, J.L.; REIMERS, J.M.; HENG, L.J.; SHAHAM, Y.; MARINELLI, M.; WOLF, M.E. Formation of accumbens GluR2-lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving. **Nature**, v. 454, p. 118-121, 2008.

CULL-CANDY, S.; BRICKLEY, S.; FARRANT, M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 11, p. 327-335, 2001.

CULL-CANDY, S.G.; LESZKIEWICZ, D.N. Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. **Sci. STKE**, v. 2004, p. re16, 2004.

CULL-CANDY, S.; KELLY, L.; FARRANT, M. Regulation of Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 16, p. 288-297, 2006.

CURTIS, D.R.; WATKINS J.C. The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids. **J. Neurochem.**, v. 6, p. 117-141, 1960.

DAVID, H.N.; ANSSEAU, M.; ABRAINI, J.H. Dopamine-glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of "intact" animals. **Brain Res. Rev.**, v. 50, p. 336-360, 2005.

DELONG, M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. **Trends Neurosci.**, v. 13, p. 281-285, 1990.

DENG, Y.P.; LEI, W.L.; REINER, A. Differential perikaryal localization in rats of D1 and D2 dopamine receptors on striatal projection neuron types identified by retrograde labeling. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 32, p. 101-116, 2006.

DENG, Y.P.; XIE, J.P.; WANG, H.B.; LEI, W.L.; CHEN, Q.; REINER, A. Differential localization of the GluR1 and GluR2 subunits of the AMPA-type glutamate receptor among striatal neuron types in rats. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 33, p. 167-192, 2007.

DERKACH, V.A.; OH, M.C.; GUIRE, E.S.; SODERLING, T.R. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 8, p. 101-113, 2007.

DESCARRIES, L.; WATKINS, K.C.; GARCIA, S.; BOSLER, O.; DOUCET, G. Dual character, asynaptic and synaptic, of the dopamine innervation in adult rat neostriatum: a quantitative autoradiographic and immunocytochemical analysis. **J. Comp. Neurol.**, v. 375, p. 167-186, 1996.

DESCARRIES, L.; GISIGER, V.; STERIADE, M. Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. **Prog. Neurobiol.**, v. 53, p. 603-625, 1997.

DESCARRIES, L.; MECHAWAR, N. Ultrastructural evidence for diffuse transmission by monoamine and acetylcholine neurons of the central nervous system. **Prog. Brain Res.**, v. 125, p. 27-47, 2000.

DI CHIARA, G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. **Behav. Brain Res.**, v. 137, p. 75-114, 2002.

DI CHIARA, G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. **J. Psychopharmacol.**, v. 12, p. 54-67, 1998.

DI CHIARA, G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 375, p. 13-30, 1999.

DI CHIARA, G.; IMPERATO, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 85, p. 5274-5278, 1988.

DINGLELINE, R.; BORGES, K.; BOWIE, D.; TRAYNELIS, S.F. The glutamate receptor ion channels. **Pharmacol. Rev.**, v. 51, p. 7-61, 1999.

DONG, Y.; SAAL, D.; THOMAS, M.; FAUST, R.; BONCI, A.; ROBINSON, T.; MALENKA, R.C. Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: behavioral correlates in GluRA(-/-) mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 101, p. 14282-14287, 2004.

DUNAH, A.W.; STANDAERT, D.G. Dopamine D1 receptor-dependent trafficking of striatal NMDA glutamate receptors to the postsynaptic membrane. **J. Neurosci.**, v. 21, p. 5546-5558, 2001.

DUNAH, A.W.; STANDAERT, D.G. Subcellular segregation of distinct heteromeric NMDA glutamate receptors in the striatum. **J. Neurochem.**, v. 85, p. 935-943, 2003.

DUNAH, A.W.; SIRIANNI, A.C.; FIENBERG, A.A.; BASTIA, E.; SCHWARZSCHILD, M.A.; STANDAERT, D.G. Dopamine D1-dependent trafficking of striatal N-methyl-D-aspartate glutamate receptors requires Fyn protein tyrosine kinase but not DARPP-32. **Mol. Pharmacol.**, v. 65, p. 121-129, 2004.

EVERITT, B.J.; WOLF, M.E. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. **J. Neurosci.**, v. 22, p. 3312-3320, 2002.

FERRANTE, R.J.; KOWALL, N.W.; BEAL, M.F.; RICHARDSON, E.P., JR.; BIRD, E.D.; MARTIN, J.B. Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. **Science**, v. 230, p. 561-563, 1985.

FIBIGER, H.C. Drugs and reinforcement mechanisms: a critical review of the catecholamine theory. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 18, p. 37-56, 1978.

FIENBERG, A.A.; HIROI, N.; MERMELSTEIN, P.G.; SONG, W.; SNYDER, G.L.; NISHI, A.; CHERAMY, A.; O'CALLAGHAN, J.P.; MILLER, D.B.; COLE, D.G.; CORBETT, R.; HAILE, C.N.; COOPER, D.C.; ONN, S.P.; GRACE, A.A.; OUIMET, C.C.; WHITE, F.J.; HYMAN, S.E.; SURMEIER, D.J.; GIRAULT, J.; NESTLER, E.J.; GREENGARD, P. DARPP-32: regulator of the efficacy of dopaminergic neurotransmission. **Science**, v. 281, p. 838-842, 1998.

FIGUEREDO-CARDENAS, G.; ANDERSON, K.D.; CHEN, Q.; VEENMAN, C.L.; REINER, A. Relative survival of striatal projection neurons and interneurons after intra-striatal injection of quinolinic acid in rats. **Exp. Neurol.**, v. 129, p. 37-56, 1994.

FIGUEREDO-CARDENAS, G.; ANDERSON, K.D.; CHEN, Q.; VEENMAN, C.L.; REINER, A. Relative survival of striatal projection neurons and interneurons after intra-striatal injection of quinolinic acid in rats. **Exp. Neurol.**, v. 129, p. 37-56, 1994.

FIGUEREDO-CARDENAS, G.; MEDINA, L.; REINER, A. Calretinin is largely localized to a unique population of striatal interneurons in rats. **Brain Res.**, v. 709, p. 145-150, 1996a.

FIGUEREDO-CARDENAS, G.; MORELLO, M.; SANCESARIO, G.; BERNARDI, G.; REINER, A. Colocalization of somatostatin, neuropeptide Y, neuronal nitric oxide synthase and NADPH-diaphorase in striatal interneurons in rats. **Brain Res.**, v. 735, p. 317-324, 1996b.

FLORES-HERNANDEZ, J.; CEPEDA, C.; HERNANDEZ-ECHEAGARAY, E.; CALVERT, C.R.; JOKEL, E.S.; FIENBERG, A.A.; GREENGARD, P.; LEVINE, M.S. Dopamine enhancement of NMDA currents in dissociated medium-sized striatal neurons: role of D1 receptors and DARPP-32. **J. Neurophysiol.**, v. 88, p. 3010-3020, 2002.

FREMEAU, R.T., JR.; TROYER, M.D.; PAHNER, I.; NYGAARD, G.O.; TRAN, C.H.; REIMER, R.J.; BELLOCCHIO, E.E.; FORTIN, D.; STORM-MATHISEN, J.; EDWARDS, R.H. The expression of vesicular glutamate transporters defines two classes of excitatory synapse. **Neuron**, v. 31, p. 247-260, 2001.

FREMEAU, R.T., JR.; VOGLMAIER, S.; SEAL, R.P.; EDWARDS, R.H. VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. **Trends Neurosci.**, v. 27, p. 98-103, 2004.

FRENCH, S.J.; TOTTERDELL, S. Hippocampal and prefrontal cortical inputs monosynaptically converge with individual projection neurons of the nucleus accumbens. **J. Comp. Neurol.**, v. 446, p. 151-165, 2002.

FRENCH, S.J.; TOTTERDELL, S. Individual nucleus accumbens-projection neurons receive both basolateral amygdala and ventral subicular afferents in rats. **Neuroscience**, v. 119, p. 19-31, 2003.

FREUND, T.F.; POWELL, J.F.; SMITH, A.D. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. **Neuroscience**, v. 13, p. 1189-1215, 1984.

FREY, U.; SCHROEDER, H.; MATTHIES, H. Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. **Brain Res.**, v. 522, p. 69-75, 1990.

GERFEN, C.R. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. **Trends Neurosci.**, v. 15, p. 133-139, 1992.

GERFEN, C.R.; HERKENHAM, M.; THIBAUT, J. The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. **J. Neurosci.**, v. 7, p. 3915-3934, 1987.

GERFEN, C.R.; ENGBER, T.M.; MAHAN, L.C.; SUSEL, Z.; CHASE, T.N.; MONSMA, F.J., JR.; SIBLEY, D.R. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. **Science**, v. 250, p. 1429-1432, 1990.

GERFEN, C.R.; KEEFE, K.A.; GAUDA, E.B. D1 and D2 dopamine receptor function in the striatum: coactivation of D1- and D2-dopamine receptors on separate

populations of neurons results in potentiated immediate early gene response in D1-containing neurons. **J. Neurosci.**, v. 15, p. 8167-8176, 1995.

GERFEN, C.R. Basal ganglia. In: PAXINOS, G. **The Rat Nervous System**. 3 ed. San Diego, CA: Elsevier Academic Press, 2004. p. 455–508.

GOTO, Y.; GRACE, A.A. Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. **Nat. Neurosci.**, v. 8, p. 805-812, 2005a.

GOTO, Y.; GRACE, A.A. Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization. **Neuron**, v. 47, p. 255-266, 2005b.

GOTO, Y.; GRACE, A.A. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. **Trends Neurosci.**, v. 31, p. 552-558, 2008.

GRACE, A.A. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. **Brain Res. Rev.**, v. 31, p. 330-341, 2000.

GRACE, A.A.; FLORESCO, S.B.; GOTO, Y.; LODGE, D.J. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. **Trends Neurosci.**, v. 30, p. 220-227, 2007.

GRACY, K.N.; PICKEL, V.M. Ultrastructural immunocytochemical localization of the N-methyl-D-aspartate receptor and tyrosine hydroxylase in the shell of the rat nucleus accumbens. **Brain Res.**, v. 739, p. 169-181, 1996.

GRAYBIEL, A.M. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. **Trends Neurosci.**, v. 13, p. 244-254, 1990.

GRAVELAND, G.A.; DIFIGLIA, M. The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. **Brain Res.**, v. 327, p. 307-311, 1985.

GREENGARD, P. The neurobiology of dopamine signaling. **Biosci. Rep.**, v. 21, p. 247-269, 2001a.

GREENGARD, P. The neurobiology of slow synaptic transmission. **Science**, v. 294, p. 1024-1030, 2001b.

GREENGARD, P.; ALLEN, P.B.; NAIRN, A.C. Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. **Neuron**, v. 23, p. 435-447, 1999.

GREENGARD, P.; NAIRN, A.C.; GIRAULT, J.A.; OUIMET, C.C.; SNYDER, G.L.; FISONE, G.; ALLEN, P.B.; FIENBERG, A.; NISHI, A. The DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade: a model for signal integration. **Brain Res. Rev.**, v. 26, p. 274-284, 1998.

GREGER, I.H.; ZIFF, E.B.; PENN, A.C. Molecular determinants of AMPA receptor subunit assembly. **Trends Neurosci**, v. 30, p. 407-416, 2007.

GRIBKOFF, V.K.; WINQUIST, R.J. Voltage-gated cation channel modulators for the treatment of stroke. **Expert Opin. Investig. Drugs**, v. 14, p. 579-592, 2005.

GROENEWEGEN, H.J.; RUSSCHEN, F.T. Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidal, hypothalamic, and mesencephalic structures: a tracing and immunohistochemical study in the cat. **J. Comp. Neurol.**, v. 223, p. 347-367, 1984.

GROENEWEGEN, H.J.; VERMEULEN-VAN DER ZEE, E.; TE KORTSCHOT, A.; WITTER, M.P. Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. **Neuroscience**, v. 23, p. 103-120, 1987.

GROENEWEGEN, H.J.; WRIGHT, C.I.; BEIJER, A.V. The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system? **Prog. Brain Res.**, v. 107, p. 485-511, 1996.

GROENEWEGEN, H.J.; WRIGHT, C.I.; BEIJER, A.V.; VOORN, P. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 877, p. 49-63, 1999.

GROFOVA, I. The identification of striatal and pallidal neurons projecting to substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. **Brain Res.**, v. 91, p. 286-291, 1975.

GURDEN, H.; TAKITA, M.; JAY, T.M. Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. **J. Neurosci.**, v. 20, p. RC106, 2000.

HABER, S.N.; FUDGE, J.L.; MCFARLAND, N.R. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. **J. Neurosci.**, v. 20, p. 2369-2382, 2000.

HAKANSSON, K.; GALDI, S.; HENDRICK, J.; SNYDER, G.; GREENGARD, P.; FISONE, G. Regulation of phosphorylation of the GluR1 AMPA receptor by dopamine D2 receptors. **J. Neurochem.**, v. 96, p. 482-488, 2006.

HALPAIN, S.; GIRAULT, J.A.; GREENGARD, P. Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. **Nature**, v. 343, p. 369-372, 1990.

HARA, Y.; PICKEL, V.M. Overlapping intracellular and differential synaptic distributions of dopamine D1 and glutamate N-methyl-D-aspartate receptors in rat nucleus accumbens. **J. Comp. Neurol.**, v. 492, p. 442-455, 2005.

HARKANY, T.; VARGA, C.; GROSCHE, J.; MULDER, J.; LUITEN, P.G.; HORTOBAGYI, T.; PENKE, B.; HARTIG, W. Distinct subsets of nucleus basalis neurons exhibit similar sensitivity to excitotoxicity. **Neuroreport**, v. 13, p. 767-772, 2002.



HAYASHI, T. Effects of sodium glutamate on the nervous system. **Keio J. Med.**, v. 3, p. 192-193, 1954.

HEIDBREder, C.; FELDON, J. Amphetamine-induced neurochemical and locomotor responses are expressed differentially across the anteroposterior axis of the core and shell subterritories of the nucleus accumbens. **Synapse**, v. 29, p. 310-322, 1998.

HEIMER, L.; WILSON, R.D. The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. In: SANTINNI, M. (Ed.). **Golgi centennial symposium**. New York: Raven Press, 1975. p. 199-193.

HEIMER, L.; ALHEID, G.F.; DE OLMOS, J.S.; GROENEWEGEN, H.J.; HABER, S.N.; HARLAN, R.E.; ZAHM, D.S. The accumbens: beyond the core-shell dichotomy. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, v. 9, p. 354-381, 1997.

HEIMER, L.; VAN HOESEN, G.W. The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 30, p. 126-147, 2006.

HEIMER, L.; ZAHN, D.S.; ALHEID, G.F. Basal ganglia. In: PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Nervous System**. 2. ed. San Diego: Academic Press, 1995. p. 579-582.

HEIMER, L.; ZAHM, D.S.; CHURCHILL, L.; KALIVAS, P.W.; WOHLTMANN, C. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. **Neuroscience**, v. 41, p. 89-125, 1991.

HEMMINGS, H.C.; JR.; GREENGARD, P. DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated phosphoprotein: regional, tissue, and phylogenetic distribution. **J. Neurosci.**, v. 6, p. 1469-1481, 1986.

HEMMINGS, H.C.; JR.; NAIRN, A.C.; GREENGARD, P. DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated neuronal phosphoprotein. II. Comparison of the kinetics of phosphorylation of DARPP-32 and phosphatase inhibitor 1. **J. Biol. Chem.**, v. 259, p. 14491-14497, 1984.

HERNANDEZ, P.J.; ANDRZEJEWSKI, M.E.; SADEGHIAN, K.; PANKSEPP, J.B.; KELLEY, A.E. AMPA/kainate, NMDA, and dopamine D1 receptor function in the nucleus accumbens core: a context-limited role in the encoding and consolidation of instrumental memory. **Learn Mem.**, v. 12, p. 285-295, 2005.

HERSCH, S.M.; CILIAx, B.J.; GUTEKUNST, C.A.; REES, H.D.; HEILMAN, C.J.; YUNG, K.K.; BOLAM, J.P.; INCE, E.; YI, H.; LEVEY, A.I. Electron microscopic analysis of D1 and D2 dopamine receptor proteins in the dorsal striatum and their synaptic relationships with motor corticostriatal afferents. **J. Neurosci.**, v. 15, p. 5222-5237, 1995.

HIDAKA, S.; TOTTERDELL, S. Ultrastructural features of the nitric oxide synthase-containing interneurons in the nucleus accumbens and their relationship with tyrosine hydroxylase-containing terminals. **J. Comp. Neurol.**, v. 431, p. 139-154, 2001.

HOLLMANN, M.; HARTLEY, M.; HEINEMANN, S. Ca<sup>2+</sup> permeability of KA-AMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. **Science**, v. 252, p. 851-853, 1991.

HOLLMANN, M.; HEINEMANN, S. Cloned glutamate receptors. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 17, p. 31-108, 1994.

HU, H.J.; CHEN, L.W.; YUNG, K.K.; CHAN, Y.S. Differential expression of AMPA receptor subunits in substance P receptor-containing neurons of the caudate-putamen of rats. **Neurosci. Res.**, v. 49, p. 281-288, 2004.

HUANG, P.L.; DAWSON, T.M.; BREDET, D.S.; SNYDER, S.H.; FISHMAN, M.C. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. **Cell**, v. 75, p. 1273-1286, 1993.

HYMAN, S.E.; MALENKA, R.C.; NESTLER, E.J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 29, p. 565-598, 2006.

HUSSAIN, Z.; JOHNSON, L.R.; TOTTERDELL, S. A light and electron microscopic study of NADPH-diaphorase-, calretinin- and parvalbumin-containing neurons in the rat nucleus accumbens. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 10, p. 19-39, 1996.

IKEMOTO, S.; GLAZIER, B.S.; MURPHY, J.M.; MCBRIDE, W.J. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. **J. Neurosci.**, v. 17, p. 8580-8587, 1997.

IKEMOTO, S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. **Brain Res. Rev.**, v. 56, p. 27-78, 2007.

ISHIKAWA, A.; AMBROGGI, F.; NICOLA, S.M.; FIELDS, H.L. Dorsomedial prefrontal cortex contribution to behavioral and nucleus accumbens neuronal responses to incentive cues. **J. Neurosci.**, v. 28, p. 5088-5098, 2008.

ITOH, K.; KONISHI, A.; NOMURA, S.; MIZUNO, N.; NAKAMURA, Y.; SUGIMOTO, T. Application of coupled oxidation reaction to electron microscopic demonstration of horseradish peroxidase: cobalt-glucose oxidase method. **Brain Res.**, v. 175, p. 341-346, 1979.

IVERSEN, S.D. Interactions between excitatory amino acids and dopamine systems in the forebrain: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. **Behav. Pharmacol.**, v. 6, p. 478-491, 1995.

JANSSON, A.; GOLDSTEIN, M.; TINNER, B.; ZOLI, M.; MEADOR-WOODRUFF, J.H.; LEW, J.Y.; LEVEY, A.I.; WATSON, S.; AGNATI, L.F.; FUXE, K. On the distribution patterns of D1, D2, tyrosine hydroxylase and dopamine transporter immunoreactivities in the ventral striatum of the rat. **Neuroscience**, v. 89, p. 473-489, 1999.

JAY, T.M. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory

mechanisms. **Prog. Neurobiol.**, v. 69, p. 375-390, 2003.

JONGEN-RELO, A.L.; VOORN, P.; GROENEWEGEN, H.J. Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. **Eur. J. Neurosci.**, v. 6, p. 1255-1264, 1994.

KALIVAS, P.W. Glutamate systems in cocaine addiction. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 4, p. 23-29, 2004.

KALIVAS, P.W.; HU, X.T. Exciting inhibition in psychostimulant addiction. **Trends Neurosci.**, v. 29, p. 610-616, 2006.

KALIVAS, P.W.; MCFARLAND, K. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. **Psychopharmacology**, v. 168, p. 44-56, 2003.

KALIVAS, P.W.; MCFARLAND, K.; BOWERS, S.; SZUMLINSKI, K.; XI, Z.X.; BAKER, D. Glutamate transmission and addiction to cocaine. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1003, p. 169-175, 2003.

KALIVAS, P.W.; O'BRIEN, C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, p. 166-180, 2008.

KALIVAS, P.W.; VOLKOW, N.; SEAMANS, J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. **Neuron**, v. 45, p. 647-650, 2005.

KAUER, J.A.; MALENKA, R.C. Synaptic plasticity and addiction. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 8, p. 844-858, 2007.

KAWAGUCHI, Y. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. **J. Neurosci.**, v. 13, p. 4908-4923, 1993.

KAWAGUCHI, Y. Neostriatal cell subtypes and their functional roles. **Neurosci. Res.**, v. 27, p. 1-8, 1997.

KAWAGUCHI, Y.; WILSON, C.J.; EMSON, P.C. Intracellular recording of identified neostriatal patch and matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs. **J. Neurophysiol.**, v. 62, p. 1052-1068, 1989.

KAWAGUCHI, Y.; WILSON, C.J.; AUGOOD, S.J.; EMSON, P.C. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. **Trends Neurosci.**, v. 18, p. 527-535, 1995.

KERR, J.N.; WICKENS, J.R. Dopamine D-1/D-5 receptor activation is required for long-term potentiation in the rat neostriatum in vitro. **J. Neurophysiol.**, v. 85, p. 117-124, 2001.

KEINANEN, K.; WISDEN, W.; SOMMER, B.; WERNER, P.; HERB, A.; VERDOORN, T.A.; SAKMANN, B.; SEEBURG, P.H. A family of AMPA-selective glutamate receptors. **Science**, v. 249, p. 556-560, 1990.

KELLEY, A.E. Functional specificity of ventral striatal compartments in appetitive behaviors. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 877, p. 71-90, 1999a.

KELLEY, A.E. Neural integrative activities of nucleus accumbens subregions in relation to learning and motivation. **Psychobiology**, v.27, p.198-213, 1999b.

KELLEY, A.E. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. **Neuron**, v. 44, p. 161-179, 2004a.

KELLEY, A.E. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 27, p. 765-776, 2004b.

KELLEY, A.E.; ANDRZEJEWSKI, M.E.; BALDWIN, A.E.; HERNANDEZ, P.J.; PRATT, W.E. Glutamate-mediated plasticity in corticostriatal networks: role in adaptive motor learning. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1003, p. 159-168, 2003.

KELLEY, A.E.; BERRIDGE, K.C. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. **J. Neurosci.**, v. 22, p. 3306-3311, 2002.

KELLEY, A.E.; BAKSHI, V.P.; HABER, S.N.; STEININGER, T.L.; WILL, M.J.; ZHANG, M. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. **Physiol. Behav.**, v. 76, p. 365-377, 2002.

KEMP, J.M.; POWELL, T.P. The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v. 262, p. 441-457, 1971.

KEW, J.N.; KEMP, J.A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. **Psychopharmacology**, v. 179, p. 4-29, 2005.

KEW, J.N.; KOESTER, A.; MOREAU, J.L.; JENCK, F.; OUAGAZZAL, A.M.; MUTEL, V.; RICHARDS, J.G.; TRUBE, G.; FISCHER, G.; MONTKOWSKI, A.; HUNDT, W.; REINSCHIED, R.K.; PAULY-EVERS, M.; KEMP, J.A.; BLUETHMANN, H. Functional consequences of reduction in NMDA receptor glycine affinity in mice carrying targeted point mutations in the glycine binding site. **J. Neurosci.**, v. 20, p. 4037-4049, 2000.

KIM, E.; SHENG, M. PDZ domain proteins of synapses. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 5, p. 771-781, 2004.

KITA, H.; KOSAKA, T.; HEIZMANN, C.W. Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. **Brain Res.**, v. 536, p. 1-15, 1990.

KNABE, W.; WASHAUSEN, S.; HAPPEL, N.; KUHN, H.J. Development of starburst

cholinergic amacrine cells in the retina of *Tupaia belangeri*. **J. Comp. Neurol.**, v. 502, p. 584-597, 2007.

KOHR, G. NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. **Cell Tissue Res.**, v. 326, p. 439-446, 2006.

KOLLIKER A. **Handbuch der Gewebelehre des Menschen**. Bd.II. Leipzig: Kengleman, 1896.

KOMBIAN, S.B.; MALENKA, R.C. Simultaneous LTP of non-NMDA- and LTD of NMDA-receptor-mediated responses in the nucleus accumbens. **Nature**, v. 368, p. 242-246, 1994.

KOOS, T.; TEPPER, J.M. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. **Nat. Neurosci.**, v. 2, p. 467-472, 1999.

KOOS, T.; TEPPER, J.M. Dual cholinergic control of fast-spiking interneurons in the neostriatum. **J. Neurosci.**, v. 22, p. 529-535, 2002.

KOURRICH, S.; ROTHWELL, P.E.; KLUG, J.R.; THOMAS, M.J. Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in the nucleus accumbens. **J. Neurosci.**, v. 27, p. 7921-7928, 2007.

KUBOTA, Y.; MIKAWA, S.; KAWAGUCHI, Y. Neostriatal GABAergic interneurons contain NOS, calretinin or parvalbumin. **Neuroreport**, v. 5, p. 205-208, 1993.

KUHAR, M.J.; RITZ, M.C.; BOJA, J.W. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. **Trends Neurosci.**, v. 14, p. 299-302, 1991.

KURYATOV, A.; LAUBE, B.; BETZ, H.; KUHSE, J. Mutational analysis of the glycine-binding site of the NMDA receptor: structural similarity with bacterial amino acid-binding proteins. **Neuron**, v. 12, p. 1291-1300, 1994.

KUTSUWADA, T.; KASHIWABUCHI, N.; MORI, H.; SAKIMURA, K.; KUSHIYA, E.; ARAKI, K.; MEGURO, H.; MASAKI, H.; KUMANISHI, T.; ARAKAWA, M.; Et Al. Molecular diversity of the NMDA receptor channel. **Nature**, v. 358, p. 36-41, 1992.

KWOK, K.H.; TSE, Y.C.; WONG, R.N.; YUNG, K.K. Cellular localization of GluR1, GluR2/3 and GluR4 glutamate receptor subunits in neurons of the rat neostriatum. **Brain Res.**, v. 778, p. 43-55, 1997.

LANDWEHRMEYER, G.B.; STANDAERT, D.G.; TESTA, C.M.; PENNEY, J.B., JR.; YOUNG, A.B. NMDA receptor subunit mRNA expression by projection neurons and interneurons in rat striatum. **J. Neurosci.**, v. 15, p. 5297-5307, 1995.

LANGLEY, K.C.; BERGSON, C.; GREENGARD, P.; OUIMET, C.C. Co-localization of the D1 dopamine receptor in a subset of DARPP-32-containing neurons in rat caudate-putamen. **Neuroscience**, v. 78, p. 977-983, 1997.

LANSINK, C.S.; GOLTSTEIN, P.M.; LANKELMA, J.V.; JOOSTEN, R.N.; MCNAUGHTON, B.L.; PENNARTZ, C.M. Preferential reactivation of motivationally relevant information in the ventral striatum. **J. Neurosci.**, v. 28, p. 6372-6382, 2008.

LAUBE, B.; HIRAI, H.; STURGESS, M.; BETZ, H.; KUHSE, J. Molecular determinants of agonist discrimination by NMDA receptor subunits: analysis of the glutamate binding site on the NR2B subunit. **Neuron**, v. 18, p. 493-503, 1997.

LAVERGHETTA, A.V.; TOLEDO, C.A.; VEENMAN, C.L.; YAMAMOTO, K.; WANG, H.; REINER, A. Cellular localization of AMPA type glutamate receptor subunits in the basal ganglia of pigeons (*Columba livia*). **Brain Behav. Evol.**, v. 67, p. 10-38, 2006.

LEE, J.M.; ZIPFEL, G.J.; CHOI, D.W. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. **Nature**, v. 399, p. A7-14, 1999.

LEE, F.J.; XUE, S.; PEI, L.; VUKUSIC, B.; CHERY, N.; WANG, Y.; WANG, Y.T.; NIZNIK, H.B.; YU, X.M.; LIU, F. Dual regulation of NMDA receptor functions by direct protein-protein interactions with the dopamine D1 receptor. **Cell**, v. 111, p. 219-230, 2002.

LEE, H.K.; TAKAMIYA, K.; HAN, J.S.; MAN, H.; KIM, C.H.; RUMBAUGH, G.; YU, S.; DING, L.; HE, C.; PETRALIA, R.S.; WENTHOLD, R.J.; GALLAGHER, M.; HUGANIR, R.L. Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory. **Cell**, v. 112, p. 631-643, 2003.

LEMOINE, C.; BLOCH, B. D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. **J. Comp. Neurol.**, v. 355, p. 418-426, 1995.

LESTER, J.; FINK, S.; ARONIN, N.; DIFIGLIA, M. Colocalization of D1 and D2 dopamine receptor mRNAs in striatal neurons. **Brain Res.**, v. 621, p. 106-110, 1993.

LEVEY, A.I.; HERSCH, S.M.; RYE, D.B.; SUNAHARA, R.K.; NIZNIK, H.B.; KITT, C.A.; PRICE, D.L.; MAGGIO, R.; BRANN, M.R.; CILIAK, B.J.; et al. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 90, p. 8861-8865, 1993.

LEVINE, M.S.; CEPEDA, C. Dopamine modulation of responses mediated by excitatory amino acids in the neostriatum. **Adv. Pharmacol.**, v. 42, p. 724-729, 1998.

LI, Y.; KAUER, J.A. Repeated exposure to amphetamine disrupts dopaminergic modulation of excitatory synaptic plasticity and neurotransmission in nucleus accumbens. **Synapse**, v. 51, p. 1-10, 2004.

LIAO, D.; SCANNEVIN, R.H.; HUGANIR, R. Activation of silent synapses by rapid activity-dependent synaptic recruitment of AMPA receptors. **J. Neurosci.**, v. 21, p. 6008-6017, 2001.

LIPTON, S.A.; ROSENBERG, P.A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. **N. Engl. J. Méd.**, v. 330, p. 613-622, 1994.

LU, W.; MAN, H.; JU, W.; TRIMBLE, W.S.; MACDONALD, J.F.; WANG, Y.T. Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons. **Neuron**, v. 29, p. 243-254, 2001.

MALDONADO-IRIZARRY, C.S.; KELLEY, A.E. Excitotoxic lesions of the core and shell subregions of the nucleus accumbens differentially disrupt body weight regulation and motor activity in rat. **Brain Res. Bull.**, v. 38, p. 551-559, 1995.

MALENKA, R.C.; NICOLL, R.A. Long-term potentiation--a decade of progress? **Science**, v. 285, p. 1870-1874, 1999.

MALENKA, R.C.; BEAR, M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. **Neuron**, v. 44, p. 5-21, 2004.

MANGIAVACCHI, S.; WOLF, M.E. D1 dopamine receptor stimulation increases the rate of AMPA receptor insertion onto the surface of cultured nucleus accumbens neurons through a pathway dependent on protein kinase A. **J. Neurochem.**, v. 88, p. 1261-1271, 2004.

MARTIN, L.J.; BLACKSTONE, C.D.; LEVEY, A.I.; HUGANIR, R.L.; PRICE, D.L. AMPA glutamate receptor subunits are differentially distributed in rat brain. **Neuroscience**, v. 53, p. 327-358, 1993.

MARTIN, M.; CHEN, B.T.; HOPF, F.W.; BOWERS, M.S.; BONCI, A. Cocaine self-administration selectively abolishes LTD in the core of the nucleus accumbens. **Nat. Neurosci.**, v. 9, p. 868-869, 2006.

MAYER, M.L.; ARMSTRONG, N. Structure and function of glutamate receptor ion channels. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 66, p. 161-181, 2004.

MAYER, M.L. Glutamate receptor ion channels. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 15, p. 282-288, 2005.

MCBAIN, C.J.; MAYER, M.L. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. **Physiol. Rev.**, v. 74, p. 723-760, 1994.

MCFARLAND, K.; LAPISH, C.C.; KALIVAS, P.W. Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. **J. Neurosci.**, v. 23, p. 3531-3537, 2003.

MEADE, C.A.; FIGUEREDO-CARDENAS, G.; FUSCO, F.; NOWAK, T.S., JR.; PULSINELLI, W.A.; REINER, A. Transient global ischemia in rats yields striatal projection neuron and interneuron loss resembling that in Huntington's disease. **Exp. Neurol.**, v. 166, p. 307-323, 2000.

MEADOR-WOODRUFF, J.H.; KLEINMAN, J.E. Neurochemistry of schizophrenia: glutamatergic abnormalities. In: DAVIS K.L.; CHARNEY, D.; COYLE, J.T.; NEMEROFF, C. (Ed.). **Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p. 717-728.

MEADOR-WOODRUFF, J.H.; MANSOUR, A.; HEALY, D.J.; KUEHN, R.; ZHOU, Q.Y.; BUNZOW, J.R.; AKIL, H.; CIVELLI, O.; WATSON, S.J., JR. Comparison of the distributions of D1 and D2 dopamine receptor mRNAs in rat brain. **Neuropsychopharmacology**, v. 5, p. 231-242, 1991.

MEREDITH, G.E.; BLANK, B.; GROENEWEGEN, H.J. The distribution and compartmental organization of the cholinergic neurons in nucleus accumbens of the rat. **Neuroscience**, v. 31, p. 327-345, 1989.

MEREDITH, G.E.; AGOLIA, R.; ARTS, M.P.; GROENEWEGEN, H.J.; ZAHM, D.S. Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. **Neuroscience**, v. 50, p. 149-162, 1992.

MEREDITH, G.E.; CHANG, H.T. Synaptic relationships of enkephalinergic and cholinergic neurons in the nucleus accumbens of the rat. **Brain Res.**, v. 667, p. 67-76, 1994.

MEREDITH, G.E.; PATTISELANNO, A.; GROENEWEGEN, H.J.; HABER, S.N. Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k. **J. Comp. Neurol.**, v. 365, p. 628-639, 1996.

MEREDITH, G.E. The synaptic framework for chemical signaling in nucleus accumbens. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 877, p. 140-156, 1999.

MEREDITH, G.E.; BALDO, B.A.; ANDREZJEWSKI, M.E.; KELLEY, A.E. The structural basis for mapping behavior onto the ventral striatum and its subdivisions. **Brain Struct. Funct.**, v. 213, p. 17-27, 2008.

METZGER, M.; JIANG, S.; WANG, J.; BRAUN, K. Organization of the dopaminergic innervation of forebrain areas relevant to learning: a combined immunohistochemical/retrograde tracing study in the domestic chick. **J. Comp. Neurol.**, v. 376, p. 1-27, 1996.

MISSALE, C.; NASH, S.R.; ROBINSON, S.W.; JABER, M.; CARON, M.G. Dopamine receptors: from structure to function. **Physiol. Rev.**, v. 78, p. 189-225, 1998.

MOGENSON, G.J.; JONES, D.L.; YIM, C.Y. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. **Prog. Neurobiol.**, v. 14, p. 69-97, 1980.

MONYER, H.; SPRENGEL, R.; SCHOEPFER, R.; HERB, A.; HIGUCHI, M.; LOMELI, H.; BURNASHEV, N.; SAKMANN, B.; SEEBURG, P.H. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. **Science**, v. 256, p. 1217-1221, 1992.

MOSS, J.; BOLAM, J.P. A dopaminergic axon lattice in the striatum and its relationship with cortical and thalamic terminals. **J. Neurosci.**, v. 28, p. 11221-11230, 2008.



MULDER, A.B.; ARTS, M.P.; LOPES DA SILVA, F.H. Short- and long-term plasticity of the hippocampus to nucleus accumbens and prefrontal cortex pathways in the rat, in vivo. **Eur. J. Neurosci.**, v. 9, p. 1603-1611, 1997.

NAUTA, W.J.; SMITH, G.P.; FAULL, R.L.; DOMESICK, V.B. Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. **Neuroscience**, v. 3, p. 385-401, 1978.

NAVAKKODE, S.; SAJIKUMAR, S.; FREY, J.U. Synergistic requirements for the induction of dopaminergic D1/D5-receptor-mediated LTP in hippocampal slices of rat CA1 in vitro. **Neuropharmacology**, v. 52, p. 1547-1554, 2007.

NESTLER, E.J. Molecular mechanisms of drug addiction. **Neuropharmacology**, v. 47, p. 24-32, 2004. Suppl 1.

NEYTON, J.; PAOLETTI, P. Relating NMDA receptor function to receptor subunit composition: limitations of the pharmacological approach. **J. Neurosci.**, v. 26, p. 1331-1333, 2006.

NICHOLLS, D.G.; BUDD, S.L. Mitochondria and neuronal survival. **Physiol. Rev.**, v. 80, p. 315-360, 2000.

NICOLA, S.M.; SURMEIER, J.; MALENKA, R.C. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 23, p. 185-215, 2000.

NISHI, A.; SNYDER, G.L.; GREENGARD, P. Bidirectional regulation of DARPP-32 phosphorylation by dopamine. **J. Neurosci.**, v. 17, p. 8147-8155, 1997.

NISHI, A.; SNYDER, G.L.; FIENBERG, A.A.; FISONE, G.; APERIA, A.; NAIRN, A.C.; GREENGARD, P. Requirement for DARPP-32 in mediating effect of dopamine D2 receptor activation. **Eur. J. Neurosci.**, v. 11, p. 2589-2592, 1999b.

NISHI, A.; BIBB, J.A.; MATSUYAMA, S.; HAMADA, M.; HIGASHI, H.; NAIRN, A.C.; GREENGARD, P. Regulation of DARPP-32 dephosphorylation at PKA- and Cdk5-sites by NMDA and AMPA receptors: distinct roles of calcineurin and protein phosphatase-2A. **J. Neurochem.**, v. 81, p. 832-841, 2002.

NISHI, A.; WATANABE, Y.; HIGASHI, H.; TANAKA, M.; NAIRN, A.C.; GREENGARD, P. Glutamate regulation of DARPP-32 phosphorylation in neostriatal neurons involves activation of multiple signaling cascades. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 102, p. 1199-1204, 2005.

OGURO, K.; OGURO, N.; KOJIMA, T.; GROOMS, S.Y.; CALDERONE, A.; ZHENG, X.; BENNETT, M.V.; ZUKIN, R.S. Knockdown of AMPA receptor GluR2 expression causes delayed neurodegeneration and increases damage by sublethal ischemia in hippocampal CA1 and CA3 neurons. **J. Neurosci.**, v. 19, p. 9218-9227, 1999.

OORSCHOT, D.E. Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. **J. Comp. Neurol.**, v. 366, p. 580-599, 1996.

OUIMET, C.C.; GREENGARD, P. Distribution of DARPP-32 in the basal ganglia: an electron microscopic study. **J. Neurocytol.**, v. 19, p. 39-52, 1990a.

OUIMET, C.C.; GREENGARD, P. Immunocytochemistry of neuronal phosphoproteins in dopaminergic brain regions. In: BJÖRKLUND A.; HÖFKELT T.; KUHAR M.J. (Ed.). **Handbook of Chemical Neuroanatomy, Neuropeptides in the CNS**. Amsterdam: Elsevier, 1990b. vol. 9, part 2, p. 505-538.

OUIMET, C.C.; MILLER, P.E.; HEMMINGS, H.C., JR.; WALAAS, S.I.; GREENGARD, P. DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. III. Immunocytochemical localization. **J. Neurosci.**, v. 4, p. 111-124, 1984.

OUIMET, C.C.; LAMANTIA, A.S.; GOLDMAN-RAKIC, P.; RAKIC, P.; GREENGARD, P. Immunocytochemical localization of DARPP-32, a dopamine and cyclic-AMP-regulated phosphoprotein, in the primate brain. **J. Comp. Neurol.**, v. 323, p. 209-218, 1992.

OUIMET, C.C.; LANGLEY-GULLION, K.C.; GREENGARD, P. Quantitative immunocytochemistry of DARPP-32-expressing neurons in the rat caudatoputamen. **Brain Res.**, v. 808, p. 8-12, 1998.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. New York: Academic Press, 1998.

PEI, L.; LEE, F.J.; MOSZCZYNSKA, A.; VUKUSIC, B.; LIU, F. Regulation of dopamine D1 receptor function by physical interaction with the NMDA receptors. **J. Neurosci.**, v. 24, p. 1149-1158, 2004.

PELLEGRINI-GIAMPIETRO, D.E.; GORTER, J.A.; BENNETT, M.V.; ZUKIN, R.S. The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in neurological disorders. **Trends Neurosci.**, v. 20, p. 464-470, 1997.

PHELPS, P.E.; VAUGHN, J.E. Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase in rat ventral striatum: a light and electron microscopic study. **J. Neurocytol.**, v. 15, p. 595-617, 1986.

PETRALIA, R.S.; WENTHOLD, R.J. Light and electron immunocytochemical localization of AMPA-selective glutamate receptors in the rat brain. **J. Comp. Neurol.**, v. 318, p. 329-354, 1992.

PETRALIA, R.S.; WANG, Y.X.; MAYAT, E.; WENTHOLD, R.J. Glutamate receptor subunit 2-selective antibody shows a differential distribution of calcium-impermeable AMPA receptors among populations of neurons. **J. Comp. Neurol.**, v. 385, p. 456-476, 1997.

PRALONG, E.; MAGISTRETTI, P.; STOOP, R. Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for

some psychiatric disorders. **Prog. Neurobiol.**, v. 67, p. 173-202, 2002.

RAMANATHAN, S.; HANLEY, J.J.; DENIAU, J.M.; BOLAM, J.P. Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. **J. Neurosci.**, v. 22, p. 8158-8169, 2002.

REINER, A.; ANDERSON, K.D. The patterns of neurotransmitter and neuropeptide co-occurrence among striatal projection neurons: conclusions based on recent findings. **Brain Res. Rev.**, v. 15, p. 251-265, 1990.

ROBBINS, T.W.; EVERITT, B.J. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 6, p. 228-236, 1996.

ROBERTS, D.C.; CORCORAN, M.E.; FIBIGER, H.C. On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 6, p. 615-620, 1977.

ROBINSON, T.E.; BERRIDGE, K.C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. **Brain Res. Brain Res. Rev.**, v. 18, p. 247-291, 1993.

ROBINSON, T.E.; BERRIDGE, K.C. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v. 363, p. 3137-3146, 2008.

ROBINSON, T.E.; KOLB, B. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats. **Synapse**, v. 33, p. 160-162, 1999.

ROBINSON, T.E.; KOLB, B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. **Neuropharmacology**, v. 47, p. 33-46, 2004. Suppl 1.

ROGERS, S.W.; HUGHES, T.E.; HOLLMANN, M.; GASIC, G.P.; DENERIS, E.S.; HEINEMANN, S. The characterization and localization of the glutamate receptor subunit GluR1 in the rat brain. **J. Neurosci.**, v. 11, p. 2713-2724, 1991.

RYMAR, V.V.; SASSEVILLE, R.; LUK, K.C.; SADIKOT, A.F. Neurogenesis and stereological morphometry of calretinin-immunoreactive GABAergic interneurons of the neostriatum. **J. Comp. Neurol.**, v. 469, p. 325-339, 2004.

SAAL, D.; DONG, Y.; BONCI, A.; MALENKA, R.C. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. **Neuron**, v. 37, p. 577-582, 2003.

SALAMONE, J.D.; CORREA, M.; MINGOTE, S.M.; WEBER, S.M. Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 5, p. 34-41, 2005.

SATO, K.; KIYAMA, H.; TOHYAMA, M. The differential expression patterns of messenger RNAs encoding non-N-methyl-D-aspartate glutamate receptor subunits (GluR1-4) in the rat brain. **Neuroscience**, v. 52, p. 515-539, 1993.

SANTOS, M.S.; LI, H.; VOGLMAIER, S.M. Synaptic vesicle protein trafficking at the glutamate synapse. **Neuroscience**, v. 158, p. 189-203, 2009.

SCHALLING, M.; DJURFELDT, M.; HOKFELT, T.; EHRLICH, M.; KURIHARA, T.; GREENGARD, P. Distribution and cellular localization of DARPP-32 mRNA in rat brain. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 7, p. 139-149, 1990.

SCHOTANUS, S.M.; CHERGUI, K. Long-term potentiation in the nucleus accumbens requires both NR2A- and NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors. **Eur. J. Neurosci.**, v. 27, p. 1957-1964, 2008.

SCHULTZ, W. Predictive reward signal of dopamine neurons. **J. Neurophysiol.**, v. 80, p. 1-27, 1998.

SCHULTZ, W. Getting formal with dopamine and reward. **Neuron**, v. 36, p. 241-263, 2002.

SCHULTZ, W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. **Annu. Rev. Psychol.**, v. 57, p. 87-115, 2006.

SCHULTZ, W. Behavioral dopamine signals. **Trends Neurosci.**, v. 30, p. 203-210, 2007.

SCOTT, L.; APERIA, A. Interaction between N-methyl-d-aspartic acid receptors and D1 dopamine receptors: An important mechanism for brain plasticity. **Neuroscience**, v. 158, p. 62-66, 2009.

SCOTT, L.; KRUSE, M.S.; FORSSBERG, H.; BRISMAR, H.; GREENGARD, P.; APERIA, A. Selective up-regulation of dopamine D1 receptors in dendritic spines by NMDA receptor activation. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 99, p. 1661-1664, 2002.

SCOTT, L.; ZELENIN, S.; MALMERSJO, S.; KOWALEWSKI, J.M.; MARKUS, E.Z.; NAIRN, A.C.; GREENGARD, P.; BRISMAR, H.; APERIA, A. Allosteric changes of the NMDA receptor trap diffusible dopamine 1 receptors in spines. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 103, p. 762-767, 2006.

SEAMANS, J.K.; YANG, C.R. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. **Prog. Neurobiol.**, v. 74, p. 1-58, 2004.

SEIFERT, U.; HARTIG, W.; GROSCHE, J.; BRUCKNER, G.; RIEDEL, A.; BRAUER, K. Axonal expression sites of tyrosine hydroxylase, calretinin- and calbindin-immunoreactivity in striato-pallidal and septal nuclei of the rat brain: a double-immunolabelling study. **Brain Res.**, v. 795, p. 227-246, 1998.

SESACK, S.R.; GRACE, A.A. Cortico-Basal Ganglia Reward Network: Microcircuitry. **Neuropsychopharmacology**, v. p. 2009.

SESACK, S.R.; AOKI, C.; PICKEL, V.M. Ultrastructural localization of D2 receptor-like immunoreactivity in midbrain dopamine neurons and their striatal targets. **J. Neurosci.**, v. 14, p. 88-106, 1994.

SESACK, S.R.; PICKEL, V.M. In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. **Brain Res.**, v. 527, p. 266-279, 1990.

SESACK, S.R.; PICKEL, V.M. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. **J. Comp. Neurol.**, v. 320, p. 145-160, 1992.

SESACK, S.R.; CARR, D.B.; OMELCHENKO, N.; PINTO, A. Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1003, p. 36-52, 2003.

SHEN, W.; FLAJOLET, M.; GREENGARD, P.; SURMEIER, D.J. Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. **Science**, v. 321, p. 848-851, 2008.

SHEPHERD, J.D.; HUGANIR, R.L. The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol.**, v. 23, p. 613-643, 2007.

SIEGEL, S.J.; BROSE, N.; JANSSEN, W.G.; GASIC, G.P.; JAHN, R.; HEINEMANN, S.F.; MORRISON, J.H. Regional, cellular, and ultrastructural distribution of N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1 in monkey hippocampus. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 91, p. 564-568, 1994.

SMITH, A.D.; BOLAM, J.P. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. **Trends Neurosci.**, v. 13, p. 259-265, 1990.

SMITH-ROE, S.L.; KELLEY, A.E. Coincident activation of NMDA and dopamine D1 receptors within the nucleus accumbens core is required for appetitive instrumental learning. **J. Neurosci.**, v. 20, p. 7737-7742, 2000.

SNYDER, G.L.; GIRAULT, J.A.; CHEN, J.Y.; CZERNIK, A.J.; KEBABIAN, J.W.; NATHANSON, J.A.; GREENGARD, P. Phosphorylation of DARPP-32 and protein phosphatase inhibitor-1 in rat choroid plexus: regulation by factors other than dopamine. **J. Neurosci.**, v. 12, p. 3071-3083, 1992.

SNYDER, G.L.; ALLEN, P.B.; FIENBERG, A.A.; VALLE, C.G.; HUGANIR, R.L.; NAIRN, A.C.; GREENGARD, P. Regulation of phosphorylation of the GluR1 AMPA receptor in the neostriatum by dopamine and psychostimulants in vivo. **J. Neurosci.**, v. 20, p. 4480-4488, 2000.

SOMOGYI, P.; SMITH, A.D. Projection of neostriatal spiny neurons to the substantia nigra. Application of a combined Golgi-staining and horseradish peroxidase transport procedure at both light and electron microscopic levels. **Brain Res.**, v. 178, p. 3-15, 1979.

SPANAGEL, R.; WEISS, F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. **Trends Neurosci.**, v. 22, p. 521-527, 1999.

SPANO, P.F.; GOVONI, S.; TRABUCCHI, M. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. **Adv. Biochem. Psychopharmacol.**, v. 19, p. 155-165, 1978.

STANDAERT, D.G.; FRIBERG, I.K.; LANDWEHRMEYER, G.B.; YOUNG, A.B.; PENNEY, J.B., JR. Expression of NMDA glutamate receptor subunit mRNAs in neurochemically identified projection and interneurons in the striatum of the rat. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 64, p. 11-23, 1999.

STANDAERT, D.G.; TESTA, C.M.; YOUNG, A.B.; PENNEY, J.B. JR. Organization of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor gene expression in the basal ganglia of the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 343, p. 1-16, 1994.

SUN, X.; ZHAO, Y.; WOLF, M.E. Dopamine receptor stimulation modulates AMPA receptor synaptic insertion in prefrontal cortex neurons. **J. Neurosci.**, v. 25, p. 7342-7351, 2005.

SURMEIER, D.J.; SONG, W.J.; YAN, Z. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. **J. Neurosci.**, v. 16, p. 6579-6591, 1996.

SURMEIER, D.J.; DING, J.; DAY, M.; WANG, Z.; SHEN, W. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. **Trends Neurosci.**, v. 30, p. 228-235, 2007.

SUZUKI, Y.; TAKAGI, Y.; NAKAMURA, R.; HASHIMOTO, K.; UMEMURA, K. Ability of NMDA and non-NMDA receptor antagonists to inhibit cerebral ischemic damage in aged rats. **Brain Res.**, v. 964, p. 116-120, 2003.

SVENNINGSSON, P.; TZAVARA, E.T.; LIU, F.; FIENBERG, A.A.; NOMIKOS, G.G.; GREENGARD, P. DARPP-32 mediates serotonergic neurotransmission in the forebrain. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 99, p. 3188-3193, 2002.

SVENNINGSSON, P.; NISHI, A.; FISONE, G.; GIRAULT, J.A.; NAIRN, A.C.; GREENGARD, P. DARPP-32: an integrator of neurotransmission. **Annu. Ver. Pharmacol. Toxicol.**, v. 44, p. 269-296, 2004.

TALLAKSEN-GREENE, S.J.; ALBIN, R.L. Localization of AMPA-selective excitatory amino acid receptor subunits in identified populations of striatal neurons. **Neuroscience**, v. 61, p. 509-519, 1994.

TALLAKSEN-GREENE, S.J.; ALBIN, R.L. Splice variants of glutamate receptor subunits 2 and 3 in striatal projection neurons. **Neuroscience**, v. 75, p. 1057-1064, 1996.

TANAKA, H.; GROOMS, S.Y.; BENNETT, M.V.; ZUKIN, R.S. The AMPAR subunit GluR2: still front and center-stage. **Brain Res.**, v. 886, p. 190-207, 2000.

TEPPER, J.M.; BOLAM, J.P. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 14, p. 685-692, 2004.

THOMAS, M.J.; MALENKA, R.C. Synaptic plasticity in the mesolimbic dopamine system. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v. 358, p. 815-819, 2003.

THOMAS, M.J.; MALENKA, R.C.; BONCI, A. Modulation of long-term depression by dopamine in the mesolimbic system. **J. Neurosci.**, v. 20, p. 5581-5586, 2000.

THOMAS, M.J.; BEURRIER, C.; BONCI, A.; MALENKA, R.C. Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine. **Nat. Neurosci.**, v. 4, p. 1217-1223, 2001.

TODTENKOPF, M.S.; STELLAR, J.R. Assessment of tyrosine hydroxylase immunoreactive innervation in five subregions of the nucleus accumbens shell in rats treated with repeated cocaine. **Synapse**, v. 38, p. 261-270, 2000.

TODTENKOPF, M.S.; MIHALAKOPOULOS, A.; STELLAR, J.R. Withdrawal duration differentially affects c-fos expression in the medial prefrontal cortex and discrete subregions of the nucleus accumbens in cocaine-sensitized rats. **Neuroscience**, v. 114, p. 1061-1069, 2002.

TODTENKOPF, M.S.; STELLAR, J.R.; WILLIAMS, E.A.; ZAHM, D.S. Differential distribution of parvalbumin immunoreactive neurons in the striatum of cocaine sensitized rats. **Neuroscience**, v. 127, p. 35-42, 2004.

TODTENKOPF, M.S.; PARSEGIAN, A.; NAYDENOV, A.; NEVE, R.L.; KONRADI, C.; CARLEZON, W.A., JR. Brain reward regulated by AMPA receptor subunits in nucleus accumbens shell. **J. Neurosci.**, v. 26, p. 11665-11669, 2006.

TOTTERDELL, S.; SMITH, A.D. Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 2, p. 285-298, 1989.

UNGLESS, M.A. Dopamine: the salient issue. **Trends Neurosci.**, v. 27, p. 702-706, 2004.

UNGLESS, M.A.; WHISTLER, J.L.; MALENKA, R.C.; BONCI, A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. **Nature**, v. 411, p. 583-587, 2001.

USUDA, I.; TANAKA, K.; CHIBA, T. Efferent projections of the nucleus accumbens in the rat with special reference to subdivision of the nucleus: biotinylated dextran amine study. **Brain Res.**, v. 797, p. 73-93, 1998.

VALJENT, E.; PAGES, C.; HERVE, D.; GIRAULT, J.A.; CABOCHE, J. Addictive and non-addictive drugs induce distinct and specific patterns of ERK activation in mouse brain. **Eur. J. Neurosci.**, v. 19, p. 1826-1836, 2004.

VALJENT, E.; PASCOLI, V.; SVENNINGSSON, P.; PAUL, S.; ENSLEN, H.; CORVOL, J.C.; STIPANOVICH, A.; CABOCHE, J.; LOMBROSO, P.J.; NAIRN, A.C.; GREENGARD, P.; HERVE, D.; GIRAULT, J.A. Regulation of a protein phosphatase cascade allows convergent dopamine and glutamate signals to activate ERK in the

striatum. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 102, p. 491-496, 2005.

VAN DONGEN, Y.C.; DENIAU, J.M.; PENNARTZ, C.M.; GALIS-DE GRAAF, Y.; VOORN, P.; THIERRY, A.M.; GROENEWEGEN, H.J. Anatomical evidence for direct connections between the shell and core subregions of the rat nucleus accumbens. **Neuroscience**, v. 136, p. 1049-1071, 2005.

VARGOVA, L.; SYKOVA, E. Extracellular space diffusion and extrasynaptic transmission. **Physiol. Res.**, v. 57, p. S89-99, 2008. Suppl 3.

VILLMANN, C.; BECKER, C.M. On the hypes and falls in neuroprotection: targeting the NMDA receptor. **Neuroscientist**, v. 13, p. 594-615, 2007.

VOORN, P.; DOCTER, G.J. A rostrocaudal gradient in the synthesis of enkephalin in nucleus accumbens. **Neuroreport**, v. 3, p. 161-164, 1992.

VOORN, P.; GERFEN, C.R.; GROENEWEGEN, H.J. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. **J. Comp. Neurol.**, v. 289, p. 189-201, 1989.

VOORN, P.; JORRITSMA-BYHAM, B.; VAN DIJK, C.; BUIJS, R.M. The dopaminergic innervation of the ventral striatum in the rat: a light- and electron-microscopical study with antibodies against dopamine. **J. Comp. Neurol.**, v. 251, p. 84-99, 1986.

VOORN, P.; BRADY, L.S.; SCHOTTE, A.; BERENDSE, H.W.; RICHFIELD, E.K. Evidence for two neurochemical divisions in the human nucleus accumbens. **Eur. J. Neurosci.**, v. 6, p. 1913-1916, 1994.

VOORN, P.; VANDERSCHUREN, L.J.; GROENEWEGEN, H.J.; ROBBINS, T.W.; PENNARTZ, C.M. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. **Trends Neurosci.**, v. 27, p. 468-474, 2004.

VOLKOW, N.D.; FOWLER, J.S.; WANG, G.J. The addicted human brain: insights from imaging studies. **J. Clin. Invest.**, v. 111, p. 1444-1451, 2003.

WAFFORD, K.A.; KATHORIA, M.; BAIN, C.J.; MARSHALL, G.; LE BOURDELLES, B.; KEMP, J.A.; WHITING, P.J. Identification of amino acids in the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit that contribute to the glycine binding site. **Mol. Pharmacol.**, v. 47, p. 374-380, 1995.

WALAAS, S.I.; ASWAD, D.W.; GREENGARD, P. A dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. **Nature**, v. 301, p. 69-71, 1983.

WALAAS, S.I.; GREENGARD, P. DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3':5'-monophosphate-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. I. Regional and cellular distribution in the rat brain. **J. Neurosci.**, v. 4, p. 84-98, 1984.



WANG, J.; O'DONNELL, P. D(1) dopamine receptors potentiate nmda-mediated excitability increase in layer V prefrontal cortical pyramidal neurons. **Cereb. Cortex**, v. 11, p. 452-462, 2001.

WANG, H.; PICKEL, V.M. Dopamine D2 receptors are present in prefrontal cortical afferents and their targets in patches of the rat caudate-putamen nucleus. **J. Comp. Neurol.**, v. 442, p. 392-404, 2002.

WANG, W.W.; CAO, R.; RAO, Z.R.; CHEN, L.W. Differential expression of NMDA and AMPA receptor subunits in DARPP-32-containing neurons of the cerebral cortex, hippocampus and neostriatum of rats. **Brain Res.**, v. 998, p. 174-183, 2004.

WATKINS, J.C.; JANE, D.E. The glutamate story. **Br. J. Pharmacol.**, v. 147, p. S100-108, 2006. Suppl 1.

WERKMAN, T.R.; GLENNON, J.C.; WADMAN, W.J.; MCCREARY, A.C. Dopamine receptor pharmacology: interactions with serotonin receptors and significance for the aetiology and treatment of schizophrenia. **CNS Neurol. Disord. Drug Targets**, v. 5, p. 3-23, 2006.

WEST, A.R.; GRACE, A.A. Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: studies combining in vivo intracellular recordings and reverse microdialysis. **J. Neurosci.**, v. 22, p. 294-304, 2002.

WEST, A.R.; FLORESCO, S.B.; CHARARA, A.; ROSENKRANZ, J.A.; GRACE, A.A. Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1003, p. 53-74, 2003.

WICKENS, J.R.; REYNOLDS, J.N.; HYLAND, B.I. Neural mechanisms of reward-related motor learning. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 13, p. 685-690, 2003.

WILSON, C.J.; CHANG, H.T.; KITAI, S.T. Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. **J. Neurosci.**, v. 10, p. 508-519, 1990.

WILSON, C.J. GABAergic inhibition in the neostriatum. **Prog. Brain Res.**, v. 160, p. 91-110, 2007.

WILSON, C.J.; KAWAGUCHI, Y. The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. **J. Neurosci.**, v. 16, p. 2397-2410, 1996.

WISE, R.A.; BOZARTH, M.A. Brain mechanisms of drug reward and euphoria. **Psychiatr. Med.**, v. 3, p. 445-460, 1985.

WISE, R.A.; ROMPRE, P.P. Brain dopamine and reward. **Annu. Rev. Psychol.**, v. 40, p. 191-225, 1989.

WINSKY, L.; ISAACS, K.R.; JACOBOWITZ, D.M. Calretinin mRNA and

immunoreactivity in the medullary reticular formation of the rat: colocalization with glutamate receptors. **Brain Res.**, v. 741, p. 123-133, 1996.

WOLF, M.E. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. **Prog. Neurobiol.**, v. 54, p. 679-720, 1998.

WOLF, M.E.; SUN, X.; MANGIAVACCHI, S.; CHAO, S.Z. Psychomotor stimulants and neuronal plasticity. **Neuropharmacology**, v. 47, p. 61-79, 2004. Suppl 1.

WOLLMUTH, L.P.; SOBOLEVSKY, A.I. Structure and gating of the glutamate receptor ion channel. **Trends Neurosci.**, v. 27, p. 321-328, 2004.

WOLLMUTH, L.P.; KUNER, T.; SAKMANN, B. Adjacent asparagines in the NR2-subunit of the NMDA receptor channel control the voltage-dependent block by extracellular Mg<sup>2+</sup>. **J. Physiol.**, v.506, p. 13-32, 1998.

WRIGHT, C.I.; BEIJER, A.V.; GROENEWEGEN, H.J. Basal amygdaloid complex afferents to the rat nucleus accumbens are compartmentally organized. **J. Neurosci.**, v. 16, p. 1877-1893, 1996.

WRIGHT, C.I.; GROENEWEGEN, H.J. Patterns of convergence and segregation in the medial nucleus accumbens of the rat: relationships of prefrontal cortical, midline thalamic, and basal amygdaloid afferents. **J. Comp. Neurol.**, v. 361, p. 383-403, 1995.

WRIGHT, C.I.; GROENEWEGEN, H.J. Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. **Neuroscience**, v. 73, p. 359-373, 1996.

YAO, W.D.; GAINETDINOV, R.R.; ARBUCKLE, M.I.; SOTNIKOVA, T.D.; CYR, M.; BEAULIEU, J.M.; TORRES, G.E.; GRANT, S.G.; CARON, M.G. Identification of PSD-95 as a regulator of dopamine-mediated synaptic and behavioral plasticity. **Neuron**, v. 41, p. 625-638, 2004.

YUNG, K.K.; BOLAM, J.P.; SMITH, A.D.; HERSCH, S.M.; CILIAIX, B.J.; LEVEY, A.I. Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. **Neuroscience**, v. 65, p. 709-730, 1995.

ZABORSZKY, L.; ALHEID, G.F.; BEINFELD, M.C.; EIDEN, L.E.; HEIMER, L. AND PALKOVITS, M. Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: A morphological and radioimmunological study. **Neuroscience**, v. 14, p. 427-453, 1985.

ZAHM, D.S. An electron microscopic morphometric comparison of tyrosine hydroxylase immunoreactive innervation in the neostriatum and the nucleus accumbens core and shell. **Brain Res.**, v. 575, p. 341-346, 1992.

ZAHM, D.S. Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 877, p. 113-128, 1999.

ZAHM, D.S. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 24, p. 85-105, 2000.

ZAHM, D.S.; BROG, J.S. On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. **Neuroscience**, v. 50, p. 751-767, 1992.

ZAHM, D.S.; HEIMER, L. Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. **J. Comp. Neurol.**, v. 302, p. 437-446, 1990.

ZAHM, D.S.; HEIMER, L. Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell. **J. Comp. Neurol.**, v. 327, p. 220-232, 1993.

ZHOU, F.M.; WILSON, C.J.; DANI, J.A. Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. **J. Neurobiol.**, v. 53, p. 590-605, 2002.

ZOLI, M.; JANSSON, A.; SYKOVA, E.; AGNATI, L.F.; FUXE, K. Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 20, p. 142-150, 1999.